UNIVERSITE DE MONTPELLIER

FACULTE DES SCIENCES

THESE

présentée à la Faculté des Sciences de Montpellier
pour obtenir le grade de Docteur Ingénieur.

SUR QUELQUES NOUVEAUX DÉRIVÉS DE L'ACIDE GLYCYRRHÉTIQUE

par

Florette CROUZET
Ingénieur E.N.S.C.M.
Licenciée ès Sciences

Soutenue le Septembre 1967 devant la Commission d'Examen.

Jury : MM. M. MOUSSERON, Président
A. CASADEVALL,
G. LAMATY, Assesseurs
Mme M. MOUSSERON-CANET

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41551915_0015

UNIVERSITE DE MONTPELLIER

FACULTE DES SCIENCES

THESE

présentée à la Faculté des Sciences de Montpellier
pour obtenir le grade de Docteur Ingénieur,

SUR QUELQUES NOUVEAUX DÉRIVÉS DE L'ACIDE GLYCYRRHÉTIQUE

par

Florette CROUZET
Ingénieur E.N.S.C.M.
Licenciée ès Sciences

Soutenue le Septembre 1967 devant la Commission d'Examen.

Jury : MM. M. MOUSSERON, Président
A. CASADEVALL,
G. LAMATY,
Mme M. MOUSSERON-CANET
} Assesseurs

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

UNIVERSITE DE MONTPELLIER

FACULTE DES SCIENCES.

Doyen : A. CASADEVALL

Assesseurs : CH. SAUVAGE
P. DUMONTET

Doyen honoraire : P. MATHIAS

Professeurs honoraires :

R. JACQUES J. SOULA
M. CASTERAS G. DENIZOT
E. CARRIERE J. GRANIER
E. TURRIERE Ch. BOUHET

Professeurs titulaires:

M.	M. MOUSSERON	Chimie organique
M.	L. EMBERGER	Botanique
M.	J.P. ROIG.....	Physique
M.	P. CHATELAIN	Minéralogie et Cristallographie.
Mlle	O. TUZET	Zoologie
Mlle	G. CAUQUIL	Chimie Organique
M.	G. BOUCHET	Mécanique supérieure
M.	J. SALVINIEN	Chimie-Physique
Mlle	A.M. VERGNOUX	Physique
M.	J. AVIAS	Géologie
M.	P. VIELES	Chimie
M.	J. RABINOVITCH	Physique (C.S.U. P.)
M.	E. KAHANE	Chimie Biologique
M.	J.J. MOREAU	Mécanique Rationnelle
M.	B. CHARLES	Mathématiques Pures
M.	J. MOTTE	Biologie Végétale
M.	R. JOUTY	Physique
M.	P. DUMONTET	Physique
M.	R. LEGENDRE	Zoologie
M.	I. ASSENMACHER	Physiologie Animale

M R. DASADEVALL ..... Chimie Organique
M. B. PISTOULET ..... Physique
M. Ch. ROUMIEU ..... Analyse Supérieure
M. J. ROBIN ..... Physique
M. A. POTIER ..... Chimie Minérale
M. R. LAFONT ..... Physique
M. R. JACQUIER ..... Chimie
M. J. FALGUEIRETTES ..... Minéralogie
M. J. REGNIER ..... Chimie
Mme J. CHARLES ..... Mathématiques
M. P. CAILLON ..... Physique
M. J. ROUZAUD ..... Chimie
M. Ch. SAUVAGE ..... Botanique
M. H. CHRISTOL ..... Chimie (E.N.S.I.)
M. A. MARTINEAU ..... Mathématiques
Mme G. VERNET ..... Biologie Animale
M. L. CECCHI ..... Physique
M. H. ANDRILLAT ..... Astronomie

Professeurs sans chaire :

Mme M.L. de POUCQUES ..... Botanique (C.S.U. P.)
M. P. MURAOUR ..... Géophysique appliquée
Mme M. LAFON ..... Mathématiques
M. M. MATTAUER ..... Géologie
M. G. TOURNE ..... Chimie
M. L. EUZET ..... Zoologie (C.S.U. P.)
M. J. REMY ..... Géologie
M. A. BONNET ..... Botanique
M. M. SAVELLI ..... Physique
M. G. DELOUPY ..... Physique
Mme S. ROBIN ..... Physique
M. L. GRAMBAST ..... Botanique
M. J.P. LAFON ..... Mathématiques
Mme Ch. DUBOUL-RAZAVET ..... Géologie (C.S.U. P.)
M. E. GROUBERT ..... Physique

Mme H. GUASTALLA ..... Biologie Physico-chimique
M. G. LAMATY ..... Chimie
M. F. PROUST ..... Géologie
Mle A. BAILLETTE ..... Mathématiques (C.S.U. P.)

Maîtres de Conférences :

M. R. GAUFRES ..... Chimie
M. A. BASSOMPIERE ..... Physique
M. R. MARTY ..... Psycho-Physiologie
M. M. MAURIN ..... Chimie
M. J.J. SOULIER ..... Chimie (C.S.U. P.)
M. J. PARIS ..... Zoologie
M. P. MOLINO ..... Mathématiques
M. N. ROBY ..... Mathématiques (C.S.U. P.)
Mme PARIS-PIREYRE ..... Physiologie Végétale
M. G. BOUGNOT ..... Physique
M. Y. GUITTON ..... Physiologie Végétale (CSU. P)
M. F. BOMBRE ..... Physique (C.S.U. P;)
M. C. PUISSEGUR ..... Biologie Animale (C.S.U. P.)
M. P. VIALLET ..... Chimie (C.S.U. P.)
M. L. THALER ..... Géologie
N.....Mathématiques (M. BOUIX)

Chargés d'Enseignement :

M. M. LEFRANC ..... Mathématiques
M. A. STURER ..... Mathématiques
M. J. LEGRAND ..... Physiologie Animale

Secrétaire principal : E. SIAU.

A mon mari,

A mon fils,

A mes parents,

A tous les miens.

A MON MAITRE

Monsieur le Professeur MOUSSERON

Professeur à la Faculté des Sciences de Montpellier

Directeur de l'Ecole Nationale Supérieure de Chimie de Montpellier.

Membre correspondant de l'Académie des Sciences.

A Monsieur le Doyen CASADEVALL

Professeur à la Faculté des Sciences de Montpellier

A Monsieur le Professeur LAMATY

Professeur à la Faculté des Sciences de Montpellier

A Madame MOUSSERON-CANET

Directeur de Recherches au C.N.R.S.

AVANT PROPOS

Ce travail a été réalisé à l'Ecole Nationale Supérieure de Chimie de Montpellier dans le laboratoire de Monsieur le Professeur Mousseron.

Je tiens d'abord à exprimer ma profonde gratitude à Monsieur le Professeur MOUSSERON qui m'a fait l'honneur de m'accepter dans son laboratoire. La haute valeur de son enseignement et son enthousiasme pour la recherche ont largement contribué à ma formation scientifique.

Je remercie Monsieur le Doyen CASADEVALL pour l'honneur qu'il me fait de bien vouloir siéger à ce jury.

Je remercie Monsieur le Professeur LAMATY pour son enseignement et pour l'honneur qu'il me fait de juger ce travail.

A Madame MOUSSERON-CANET Directeur de Recherches au C.N.R.S. qui a dirigé ce travail, je tiens à exprimer ici toute ma reconnaissance, pour m'avoir initié à la recherche en me faisant profiter de ses grandes connaissances et de son expérience.

Je remercie mes camarades de laboratoire dont la sympathie a rendu ce travail plus agréable et tous ceux qui en ont facilité la réalisation, notamment les techniciens du laboratoire et le personnel des services de spectrographie et de microanalyse.

Je remercie les Etablissements CLIN-BYLA pour l'aide matérielle qui a rendu possible la réalisation de cette thèse.

F.C.

INTRODUCTION

L'acide glycyrrhétique $C_{30}H_{46}O_4$ a été décrit pour la première fois en 1907 par TSCHIRCH et CEDERBERG (1) qui l'obtinrent par hydrolyse de glucosides extraits de la réglisse. En 1908, TCSHIRCH et GAUCHMANN (2) ont trouvé que cet acide était aussi formé par hydrolyse de glucosides extraits du Glycyrrhiza glabra β-glanduli fera du G. glabra, du Periandra dulcis, de l'Onosis spinosa et de l'Astragalus glycyphyllos.

La détermination de la structure de cet acide a été le sujet de nombreux travaux en Europe et au Japon. TSCHIRCH et GAUCHMANN (2) suggèrèrent que ce composé était insaturé et qu'il donnait du naphtalène par distillation sur zinc en poudre, mais ce n'est qu'en 1921 que KARRER et CHOU (3) prouvèrent la présence de la fonction carboxyle et préparèrent les esters méthylique et éthylique.

En 1929 RUZICKA et van VEEN (4) franchirent une étape importante en déterminant que l'acide glycyrrhétique était un triterpène, en obtenant le sapotalène par déshydrogénation sur sélénium. Cependant il fallut attendre 1936 pour que RUZICKA et LEUENBERGER donne la formule brute correcte $C_{30}H_{46}O_4$ (6). Par ailleurs ces auteurs trouvèrent qu'il était dimorphe et préparèrent les deux formes de l'acide. Dès lors de nombreux travaux furent publiés sur l'acide glycyrrhétique tant en Europe qu'au Japon et bien que

critiquées par BERGMANN et BERGMANN (5) les conclusions de RUZICKA et ses Coll. furent approuvées par VOSS, KLEIN et SAUER (7), VOSS et PFIRSCHKE (8) et par VOSS et BUTTER (9). Ces derniers préparèrent les deux formes de l'acide et les deux formes de l'ester méthylique et montrèrent que les deux formes de l'acide étaient interconvertibles alors que les deux formes de l'ester ne l'étaient pas.

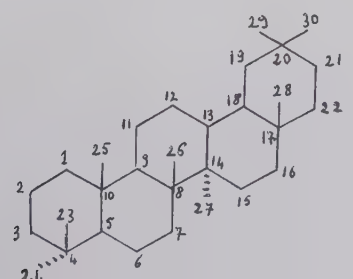
Le développement de la spectrographie ultra-violette permit à RUZICKA et COHEN (10) de prouver la présence d'une cétone conjuguée. Ils pouvaient alors représenter l'acide par la formule :

$$C_{25}H_{43}\left\{\begin{array}{l} >CH-OH \\ -CO-\overset{|}{C}=\overset{|}{C}- \\ -COOH \end{array}\right.$$

Ces résultats furent confirmés par un groupe de chercheurs japonais (11).

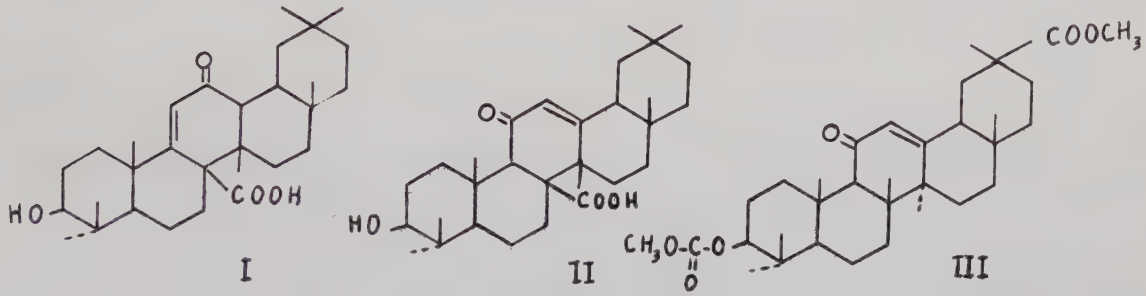
En 1939 RUZICKA et MARXER (12) déterminèrent que l'acide déoxoglycyrrhétique était dérivé de la β amyrine, ils purent alors donner le squelette de l'acide glycyrrhétique, la position de l'hydroxyle en 3, et de la double liaison 12;13, et en déduire la position de la cétone*.

*Rappelons la numérotation des carbones en série triterpénique :

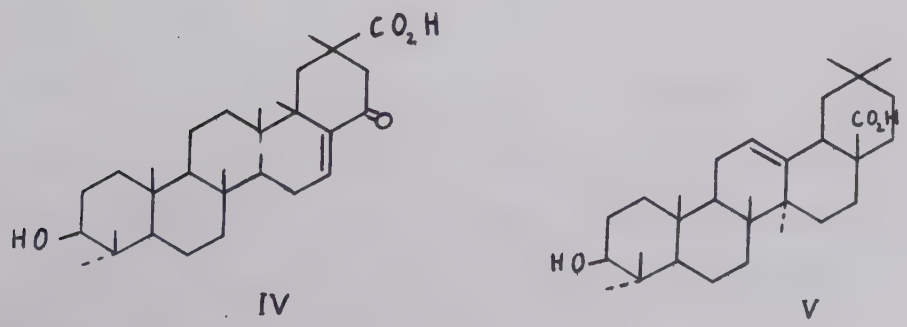


Il restait à déterminer la position de la fonction carboxyle.

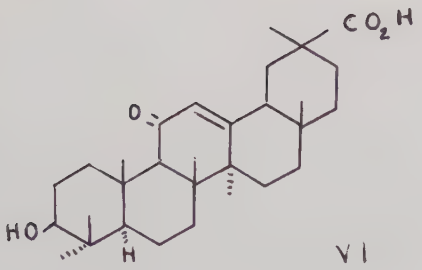
En se basant sur le fait que l'acide déoxoglycyrrhétique donne par oxydation chromique une céto lactone, RUZICKA et MARXER (12) proposèrent deux structures I et II qui se sont avérées incorrectes quelques années plus tard quand RUZICKA et JEGER (13) prouvèrent que le carboxyle ne pouvait pas se trouver à la jonction de cycles B et C. Ils proposèrent et confirmèrent alors la structure III (14)(15).



En même temps, BILHAM, KON et ROSS (16) proposèrent la formule IV, mais RUZICKA et ses coll. purent prouver, non sans difficultés, que cette structure ne pouvait pas convenir (15)(17) et apportèrent la preuve que les acides oléanoliques (V) et glycyrrhétique n'étaient pas épimères.



La stéréochimie de l'acide glycyrrhétique est représenté par la formule VI, elle est déduite du fait que RUZICKA et MARXER ont montré que l'acide glycyrrhétique est dérivé de la β amyrine (12). Les jonctions des cycles A/B, B/C, C/D sont trans, la jonction D/E est cis. Il restait à déterminer la configuration du groupe carboxyle et la stéréochimie de l'acide isomère.

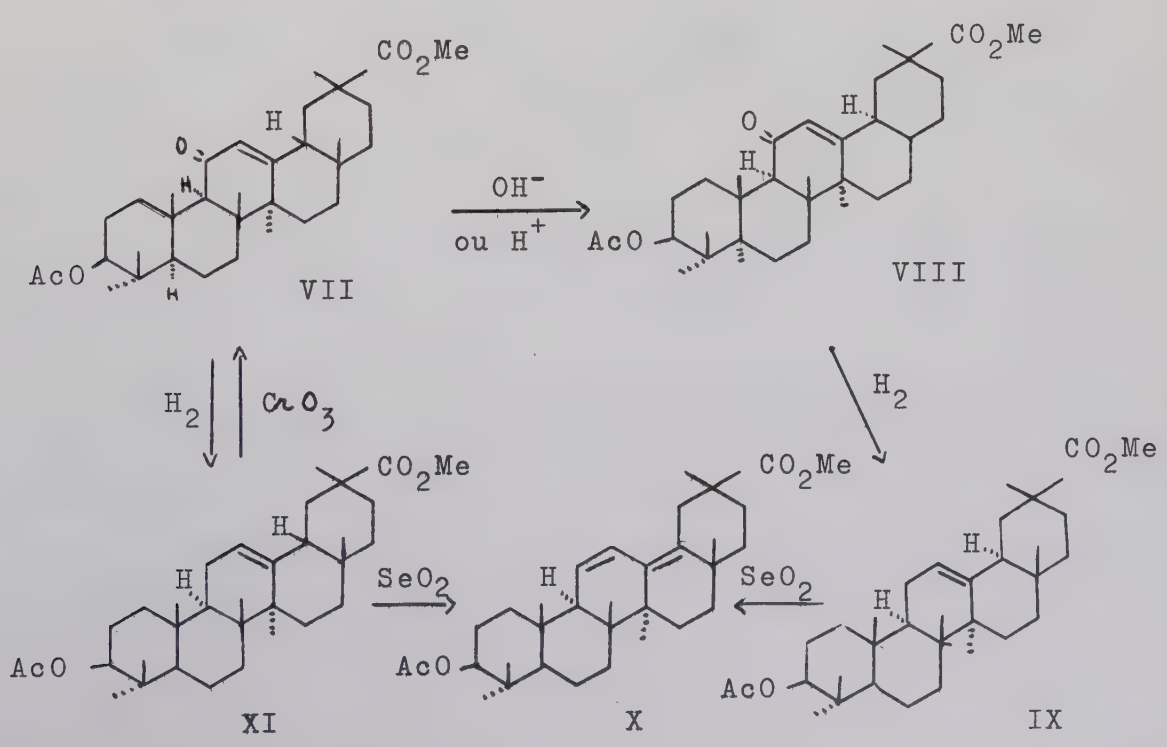


VI

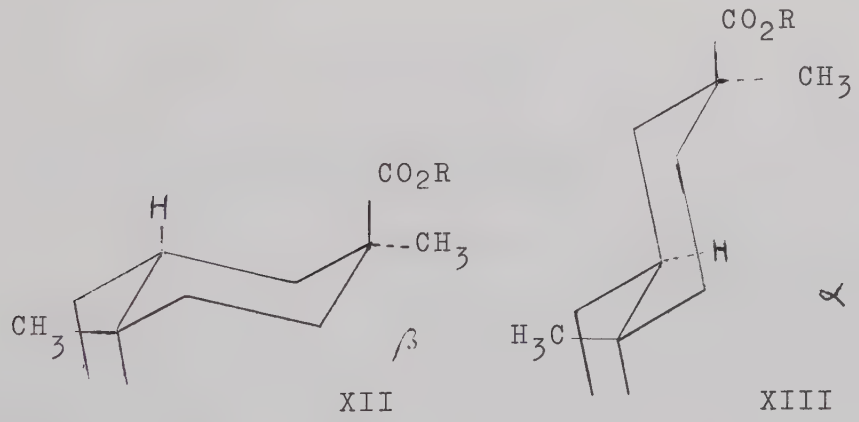
BARTON et HOLNESS (18), en s'appuyant sur le fait que le groupe carboxyle en C_{20} peut se lactoniser sur la C_{13}, proposèrent que le CO_2H était α équatorial. Cependant si on examine la formule construite avec les modèles Dreiding avec le CO_2H en C_{20} et les cycles D et E cis ou trans, on constante que la lactonisation en C_{13} n'est pas facile, ce qui sera démontré plus tard par BEATON et SPRING (19). En effet la lactone ne se forme pas mais le produit obtenu est l'acide acétoxy-3 glycyrrhétique.

En 1955, BEATON et SPRING (19) ont complètement élucidé le problème de la configuration de la fonction carboxyle et de la stéréochimie de l'acide isomère. Ils préparèrent l'acide isomère en traitant l'acide glycyrrhétique par la potasse méthanolique à reflux. Cet isomère a été caractérisé par la préparation de son acétate et de l'ester méthylique de cet acétate. Comme l'acide glycyrrhé-

tique, l'isomère donne une absorption dans l'ultra-violet caractéristique des cétones conjuguées. Le comportement des produits de constitution analogue, l'acétoxy-3 oxo-11 oléanate de méthyle (18) et du benzoxy-3 oxo-11 aléanène-12 (20) avec une base concentrée permet d'affirmer que l'isomère diffère de l'acide glycyrrhétique seulement en C_{18} et que la configuration en C_9 est la même. BEATON et SPRING ont apporté la preuve chimique à ce résultat. Par hydrolyse de l'ester méthylique ~~dé oxo 11~~ de l'acétate VIII ils obtiennent le composé dé oxo-11 IX qui, oxydé par SeO_2, donne le dienne 11:13 (18),X. Par oxydation semblable du déoxo-11 glycyrrhétate de méthyle 18β , XI on obtient le même diene X, (16)(13) donc les deux isomères ne peuvent différer qu'au niveau du carbone 18.

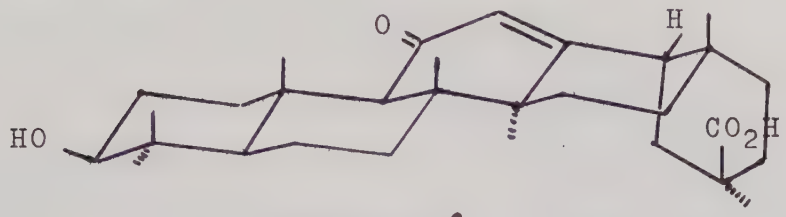


Les deux isomères de l'acide glycyrrhétique sont donc l'acide 18 β avec les cycles D et E cis et l'acide 18 α avec les cycles D et E trans. Par hydrolyse comparée des glycyrrhétates de méthyles 18 β et 18 α , BEATON et SPRING (19) ont pu déduire que la configuration est plus encombrée dans le premier cas. L'ester 18 α dans la potasse méthanolique à 3 %, bouillante donne l'acide 18 α avec un rendement de 91,5 % au bout de 2 heures, tandis que l'ester 18 β donne seulement un rendement de 5 % en acide 18 β , le reste étant de l'ester inchangé. Ceci prouve que le groupe carboxyle de l'acide 18 β et de l'acide 18 α est respectivement axial β et équatorial β .

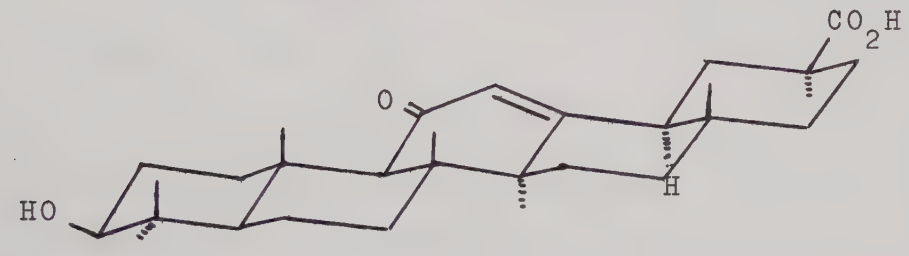


BEATON et SPRING ont en outre essayé d'obtenir la "céto lactone" saturée que RUZICKA et MARXER (12) avaient obtenue, mais en vain, ils obtiennent en fait l'acide acétoxy-3 glycyrrhétique qui présente les mêmes caractéristiques physiques que la "céto-lactone" qui avait fait proposer à RUZICKA ses premières structures incorrectes, et à BARTON et HOLNESS la position α du CO_2H.

Les structures des acides 18 β et 18 α glycyrrhétiques sont donc complètement élucidées, elles peuvent se représenter dans l'espace de la façon suivante :



Acide 18 β XI



Acide 18 α

Propriétés pharmacodynamiques.

L'acide glycyrrhétique est connu depuis très longtemps pour ses propriétés anti-inflammatoires et antitussives. DE nombreux brevets de médicaments ont été pris sur l'acide glycyrrhétique lui-même et ses dérivés, bien que les effets de ces produits soient quelques fois discutés.

Il y a quelques années, en France et dans quelques pays, l'acide glycyrrhétique avait une grande popularité comme remède anti-rhumatismal, cependant des essais cliniques n'ont pas prouvé son efficacité réelle.

L'acide glycyrrhétique agit sur le métabolisme du sel et de l'eau. Il produit une rétention du sodium et du chlore dans l'organisme, conduisant à des oedèmes, ainsi qu'une élimination du potassium (21). Cette action est comparable à celle de la déoxycorticostérone et le fait utiliser pour le traitement du métabolisme du sel et de l'eau dans la maladie d'Addison (24).

Certains sels de l'acide glycyrrhétique sont plus solubles que l'acide glycyrrhétique lui-même et par suite plus actifs. Les sels de pipérazinium, de N méthylglucamine, de choline, de bromocholine sont utilisés comme analgésiques et antipyruviques (22). Le butyrate, le salicylate, le phosphate sont d'excellents antiphlogistiques (37). Le glycyrrhétate de nicotine est utilisé pour soigner l'eczéma (29). Le glycyrrhétate de colchicine est bon pour le traitement de la goutte (23). Le 3 hémisuccinate, connu sous le nom de "Biogastrone", a une action bienfaisante sur les ulcères de l'estomac (25) ainsi que les sels d'aluminium et de magnésium.

L'acide glycyrrhétique est un inhibiteur du métabolisme des stéroïdes in vitro (28), en particulier c'est un inhibiteur du métabolisme de la progestérone et de la 11 déoxycorticostérone. L'inhibition se produit par action directe sur les enzymes qui agissent dans le métabolisme des stéroïdes. La partie active de l'acide glycyrrhétique dans cette inhibition est considérée comme étant la cétone α , β insaturée.

La relation de la structure chimique à l'activité pharmacologique a été étudiée en détail (26) (27) (34). Le groupe carboxylique en C_{20} est essentiel pour qu'il y ait activité, mais la cétone conjuguée du cycle peut être remplacée par le diene 9:11 (18), l'activité est maintenue. Les isomères de l'acide glycyrrhétique qui ont un groupe carboxylique sur un autre carbone, tel que l'acide oxo-11 oléanique sont bien moins actifs que l'acide glycyrrhétique in vitro. Un groupe hydroxyle en 3 non substitué confère le maximum d'activité.

La toxicité de l'acide glycyrrhétique sur les souris est de l'ordre de 10 mg par 10 g du poids de l'animal, une quantité supérieure causant des spasmes suivis de la mort (38).

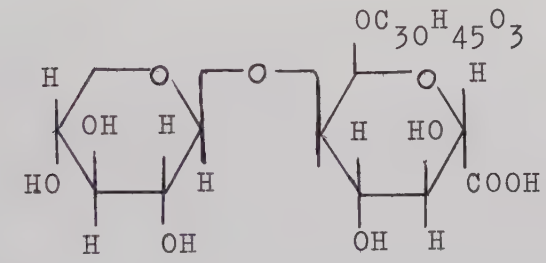
Le but de notre travail a été de préparer de nouveaux produits dérivés de l'acide glycyrrhétique, susceptibles d'avoir des propriétés thérapeutiques intéressantes. Nous avons fait subir des transformations aux trois sites réactionnels de cette molécule. Sur le cycle A nous avons épimérisé l'hydroxyle en 3, ce qui nous permettait d'aborder une série nouvelle. Sur le cycle C la cétone a été réduite. AU niveau de la fonction acide un fluor a été introduit, ainsi qu'une fonction cétol. En outre un essai d'interprétation des spectres de résonance magnétique nucléaire de ces nouveaux produits a été effectué.

L'étude de l'activité pharmacodynamique a été réalisée sur tous les nouveaux produits préparés au cours de ce travail par les laboratoires CLIN-BYLA, notamment leur action sur l'ulcère expérimental chez le rat et l'activité anti-inflammatoire. Les résultats sont confidentiels et propriétés des établissements CLIN-BYLA.

CHAPITRE I

ISOMERISATION DE L'ACIDE GLYCYRRHETIQUE 18 β

L'acide glycyrrhétique, extrait de la réglisse est l'isomère 18 β . De nombreux brevets ont été pris sur cette extraction. Une première opération consiste à extraire le glucoside, l'acide glycyrrhizique (I) sous forme de son sel d'ammonium.



I

L'hydrolyse de ce glycyrrhizate d'ammonium par l'acide sulfurique donne l'acide glycyrrhétique 18 β . Un autre procédé consiste à obtenir directement l'ester méthylique de l'acide 18 β par hydrolyse par l'acide chlorhydrique dans la méthanol du glycyrrhizate d'ammonium (16) (30).

La mobilité de l'hydrogène 18, dûe à l'hyperconjugaison avec la double liaison 12:13 du système conjuguée, permet l'isomérisation au niveau de cet hydrogène. La jonction des cycles C et D trans étant thermodynamiquement plus stable que la jonction des cycles C et D cis le passage de

la série 18 α à la série 18 β ne sera pas possible.

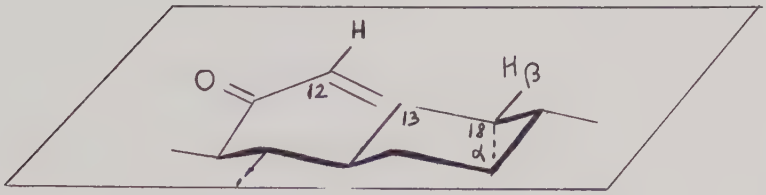
Dans la littérature on trouve deux techniques pour obtenir l'acide 18 α glycyrrhétique à partir de l'acide 18 β .

1) par chauffage de l'acide 18 β dans la potasse méthanolique 24 heures à reflux (19)(36) on obtient l'acide 18 α , après recristallisation dans le méthanol on obtient un rendement global de 60 % (P.F. 335°).

2) Un second procédé donné par RAUDNITZ (30), par BEATON et SPRING (19) et par un brevet français récent (31) consiste à chauffer à 100°, 2 H, l'acide 18 β , dans l'acide acétique contenant un peu d'acide chlorhydrique ou sulfurique. Le spectre infrarouge du produit brut obtenu présentant des bandes acétate, nous avons pensé qu'une mise au point était nécessaire.

Les spectres de résonance magnétique nucléaire, les spectres infrarouge et ultra violet permettent de distinguer les séries 18 β et 18 α :

- En résonance magnétique nucléaire le proton vinylique en 12 donne un singulet à 4,32 τ environ pour la série 18 β , tandis que dans la série 18 α il est couplé avec l'hydrogène en 18 et donne un doublet à 4,42 τ (J = 1,5 cps). Ceci est dû au fait que l'angle entre le plan H 12, C 12, C 13, C 18 et la liaison $C_{18}H_{18}$ est droit pour la série 18 α , il y a couplage à longue distance, tandis que pour la série 18 β où l'angle est presque nul, il n'y a pas couplage (32).



Dans l'infrarouge, l'ester méthylique de l'acide 18 β montre deux bandes à 1150 et 1190 cm^{-1} alors que l'ester méthylique de l'acide 18 α n'en montre qu'une à 1240 cm^{-1} (33). Ceci est dû au fait que la fonction acide est axiale en série 18 β et équatoriale en série 18 α (19).

- Dans l'ultra violet l'acide 18 β absorbe à 249 mμ tandis que l'acide 18 α absorbe à 244 mμ.

La chromatographie sur colonne de silice des produits d'estérification par le diazométhane du produit brut, obtenu par ce second procédé, permet de séparer trois groupes de produits :

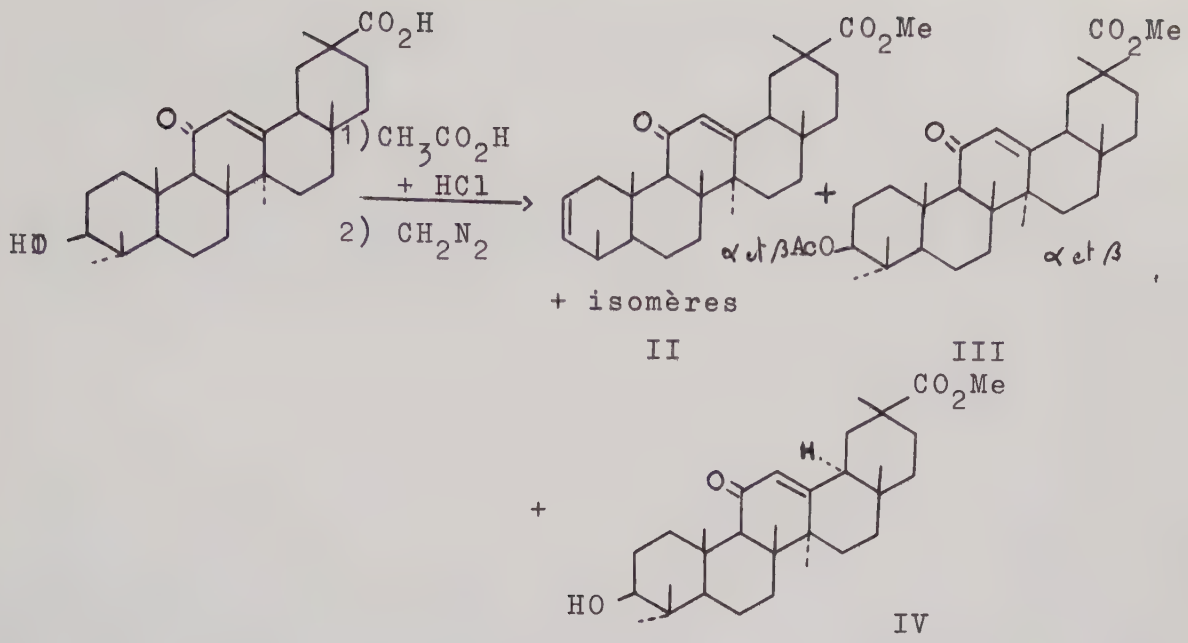
1°/ - 30 % de substances éthyléniques (II) éluées au mélange benzène-éther (95:5). Le spectre infra-rouge ne présente plus de bande alcool mais un épaulement à 3010 cm^{-1}, caractéristique de la double liaison disubstituée.

D'autre part on remarque une bande ester à 1240 cm^{-1} ainsi qu'à 1150 et 1190 cm^{-1}, il y a donc un mélange de produits de la série 18 β et de la série 18 α , ce qui est confirmé par le spectre R.M.N. Dans la région des

protons vinyliques le spectre R.M.N. présente des pics correspondants au proton vinylique en 12 en série 18 β (4,30 τ), au proton vinylique en 12 en série 18α(4,42 τ) et aux protons vinyliques en 2 et 3 à 4,60 τ . D'après l'intégration du spectre, ~~de~~ ce dernier pic ne correspond pas à 2 protons, d'autre part cette région des protons vinyliques présente d'autres pics non attribués ce qui permet de supposer qu'il y aurait un mélange d'isomères éthyléniques.

2°/ - 60 % d'un mélange de dérivés acétoxy-3, 18 β et acétoxy-3, 18 α (III), élué au mélange benzène éther (85:15). Le spectre infra-rouge présente une bande acétate à 1250 cm^{-1} et deux carbonyles à 1725 cm^{-1} correspondant à l'ester méthylique et à l'acétate. Le spectre R.M.N. présente un signal à 7,96 τ correspondant au méthyle de l'acétate, d'autre part le proton vinylique en 12 donne un pic à 4,30 τ et un doublet à 4,42 τ il y a donc un mélange de produits de la série 18 β et de la série 18 α , l'intégration du spectre permet d'évaluer la composition du mélange à environ 60 % d'acétate 18 α et 40 % d'acétate 18 β .

3°/ - 10 % d'ester méthylique d'acide glycyrrhétique 18 α , IV qui est le produit cherché. Il a été caractérisé par ses spectres infra-rouge et R.M.N., le proton vinylique donne un doublet à 4,42 τ la constante de couplage est de 1,5 Hz.



Ce que ces auteurs ont appelé acide α est en fait un mélange d'acétate 18 β et 18 α . Ce procédé d'isomérisation n'est donc pas valable, il peut toutefois être utilisé si l'alcool en 3 est remplacé par un carbonyle ; dans ce cas il n'y a pas formation d'acétate, on observe une isomérisation partielle en composé 18 α (35).

Pour caractériser leurs produits les auteurs du brevet de 1964 (31) s'appuient exclusivement sur :

- Un spectre infra-rouge où ils relèvent l'existence d'une liaison interne du type lactone à 9,88 μ et un carbonyle à 5,84 μ .

- Un spectre ultra-violet où ils notent une absorbation à 249 mμ . Ils donnent une représentation du spectre sur laquelle on remarque un épaulement très net à 244 mμ , ces deux valeurs 249 mμ et 244 mμ sont les

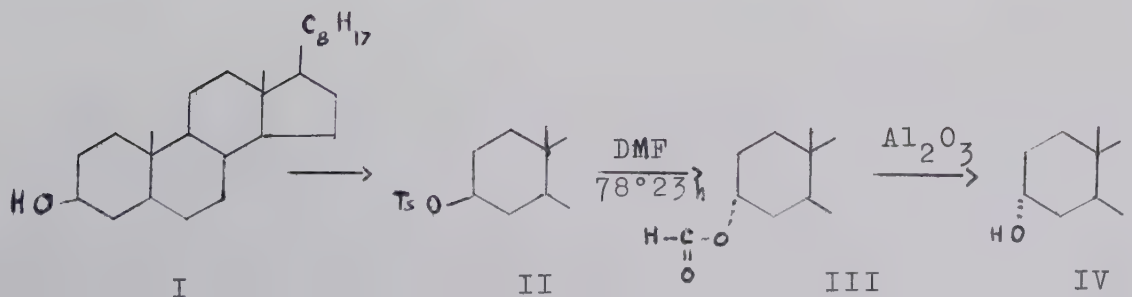
maximum$ d'absorption de la cétone conjuguée respectivement en série 18β et 18α .

L'acide 18α avec lequel nous ferons toutes nos réactions est préparé par le premier procédé et recristallisé dans le méthanol.

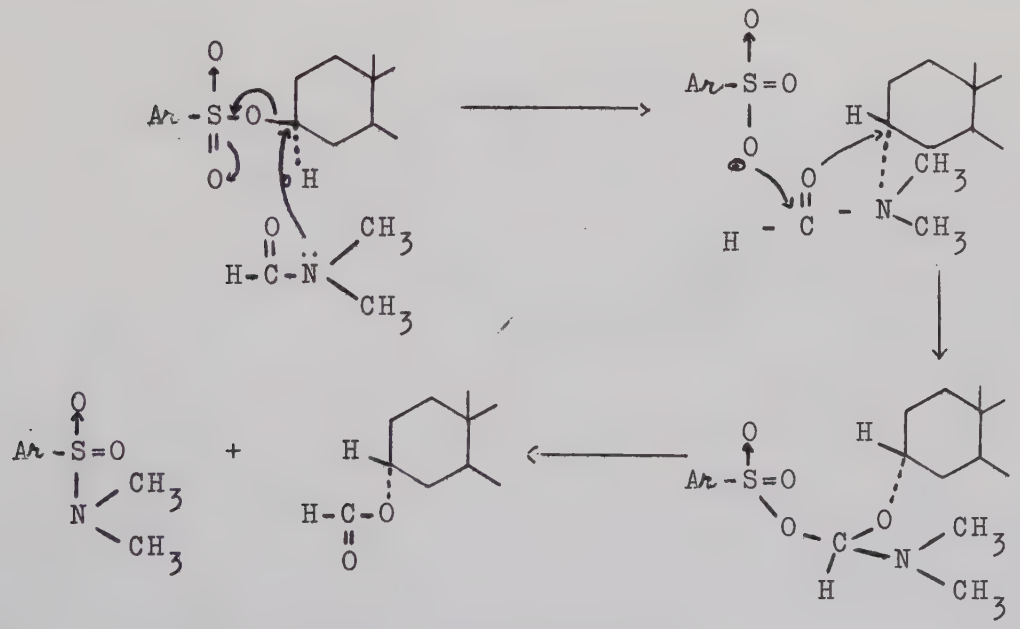
CHAPITRE II

EPIMERISATION DE L'HYDROXYLE EN 3

L'épimérisation d'un alcool 3 β équatorial en alcool 3 α axial est possible en série stéroïdique par inversion directe du tosylate 3β en formiate 3 α , selon la méthode décrite par F.C. CHANG et R.T. BLICKENSTAFF, pour épimériser le cholestanol (39). Le tosylate du cholestanol-3 β , II, en solution à 2,5 % dans le diméthylformamide, chauffé à 78° réagit complètement en 23 h. Le produit chromatographié sur florisil, est le formiate de cholestanol-3 α ,III, le rendement est de 75 %.
A reflux, le rendement en formiate n'est que de 35 %, le reste étant une oléfine. Par passage du formiate-3 α III sur une colonne d'alumine on obtient l'alcool 3 α , IV. Cette méthode a été aussi utilisée par M. HARNICK pour préparer le formiate-3 α , dihydroxy-3 α , 21 one - 20, acétoxy-21, pregnane 5 β (40).



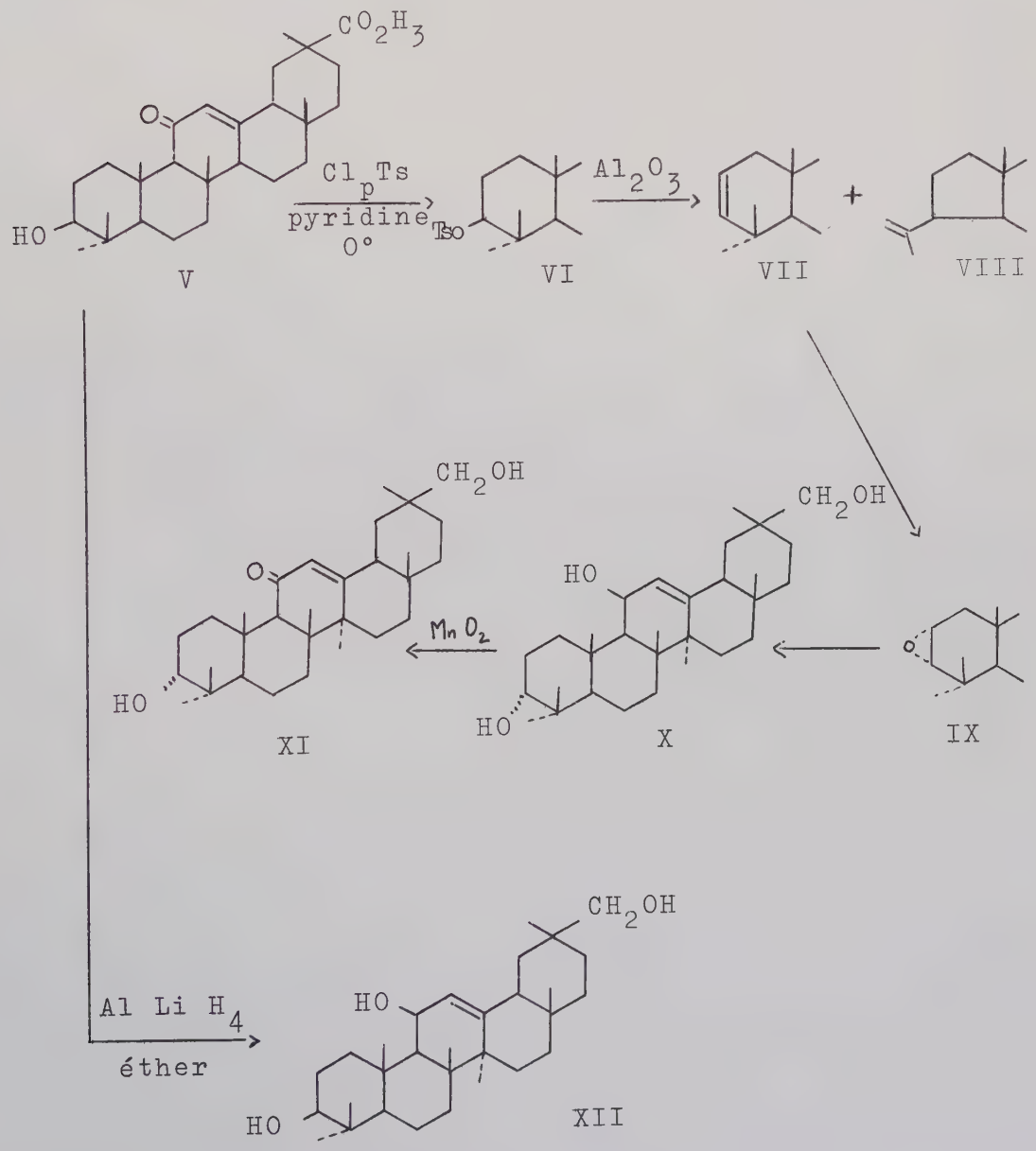
Nous avons appliqué cette méthode à l'acide glycyrrhétique. Le tosylate du glycyrrhétate de méthyle 18β, VI, chauffé à 78° dans le diméthylformamide, ne donne qu'un seul produit, le produit d'élimination, avec un rendement de 25 % au bout de 3 jours. D'autres essais à température plus basse, 60° et 45°, ont donné le même produit.
Un résultat analogue a été obtenu à partir du mésylate, la réaction est plus lente, au bout de 5 jours à 78°, 70 % du mésylate n'ont pas réagi. Pour expliquer cet échec nous avons essayé de trouver un mécanisme à cette substitution. Le mécanisme proposé est le suivant :



Il semble que la formation du composé intermédiaire soit gênée dans le cas de l'acide glycyrrhétique par la présence du gem diméthyl en 4, ce qui expliquerait l'échec de

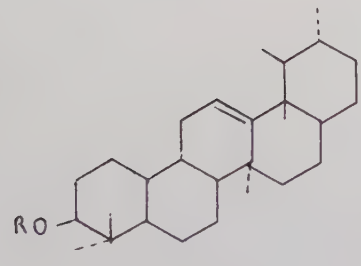
cette méthode.

L'épimérisation directe ne pouvant pas s'appliquer dans notre cas, nous avons préparé l'alcool 3 α (a) par ouverture de l'époxyde 2,3 α . Cette méthode nécessite les étapes suivantes :

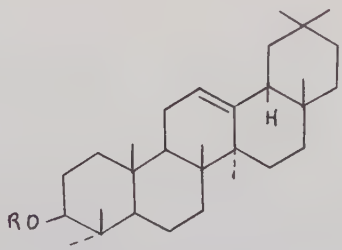


a) Préparation de l'oléfine VII

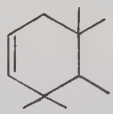
Elle a été obtenue par passage du tosylate de l'ester méthylique de l'acide glycyrrhétique 18 β VI sur une colonne d'alumine. L'action de l'alumine sur les esters sulfoniques de l' α et β amyrine (XIII et XIV a été étudié par F. KOHEN, B.K. PATNAIK et R. STEVENSON (41).



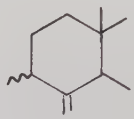
XIII



XIV



XV

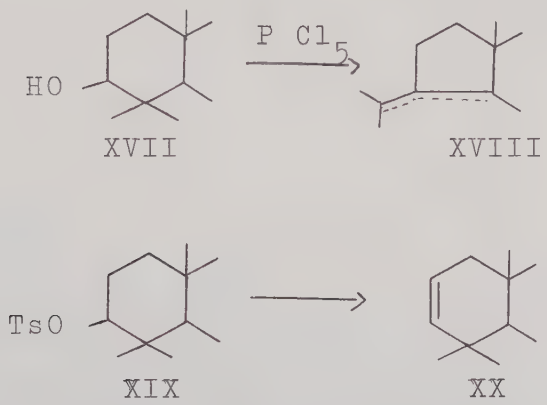


XVI

Ils ont montré qu'une simple chromatographie du tosylate ou du mésylate sur alumine Woelm fournissait le même carbure d'élimination XV que le chauffage du tosylate dans la pyridine 3 jours à reflux. Il y a en outre formation d'une autre isomère XVI, en moindre quantité, que l'on sépare du précédent XV par chromatographie sur colonne de silice imprégnée de nitrate d'argent. Cette séparation d'isomères éthyléniques est basée sur la facilité qu'ont les oléfines de donner des complexes de coordination avec certains ions métalliques (42).

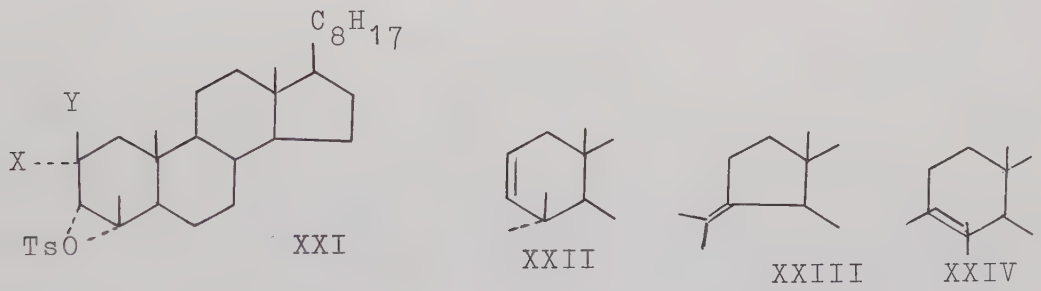
Dans une mise au point (46) LEVISALLES a étudié l'élimination des alcools, tosylates ou mésylates en 3 des triterpénoïdes. Il est bien connu que le traitement du

groupe OH (e) en 3 XVII par le pentachlorure de phosphore conduit à une hétérolyse unimoléculaire de la liaison C-O, hétérolyse qui s'effectue avec participation de la liaison 4-5 et qui conduit au produit réarrangé XVIII (56).



Si au contraire on traite le tosylate ou mésylate correspondant XIX par la pyridine ou collidine bouillante, le produit obtenu est l'oléfine XX. L'élimination cis de type pyrolytique ne paraissait pas devoir être retenue car la présence d'une base semblait nécessaire (50). D'autre part NACE (51) a montré que pour les sulfonates de cyclohexanols monocycliques l'emploi de solvants peu basiques tels que le diméthylsulfoxyde ou le diméthylformamide conduit à une réaction non stéréosélective probablement E_1. LEVISALLES conclue que l'élimination E_2 semblait tout à fait possible pour cette réaction bien qu'elle exige des positions trans diaxiales des deux substituants éliminés, la flexibilité du cycle A permet au tosylate en position équatoriale dans la forme chaise, de prendre une position axiale dans la forme bateau.

En 1963, J. LEVISALLES (43) contredit les conclusions de sa mise au point de 1960 et prouve que l'élimination du tosylate d'un alcool 3β triterpénique XXI a par chauffage dans la pyridine ou collidine bouillante est une cis élimination bimoléculaire, le produit principal étant l'oléfine XXII, parmi les autre constituants sont mis en évidence XXIII, qui est le produit normal de l'élimination E_1 et XXIV.



a X=Y=H
b X=D Y=H
c X=H Y=D

Ce mécanisme d'élimination cis bimoléculaire a été élucidé au moyen de substrats deutériés XXI b et XXI c. Cet exemple d'une telle élimination cis dans un système relativement flexible semble être le premier exemple rencontré dans la littérature.

Il est à noter que la même réaction, effectuée sur le tosylate axial correspondant à XXI, fournit un mélange d'oléfine contenant 60 % de XXII ; ici encore l'élimination cis prédomine, l'auteur ne peut pas toutefois affirmer que cette élimination cis est purement pyrolytique

et se rapproche des éliminations analogues observées avec les acétates ou les xanthates.

Le passage d'un tosylate 3 β triterpénique sur alumine conduit à la même oléfine, mais nous ne sommes pas en mesure d'avancer un mécanisme car les produits obtenus et leur pourcentage varient notablement avec la durée de la réaction et la composition de l'alumine.

Le tosylate de l'ester méthylique de l'acide glycyrrhétique, dissous dans du benzène, est versé sur une colonne d'alumine neutre du Bois de Boulogne. Abandonné 15 heures, il est ensuite élué au benzène. Le produit brut obtenu présente sur plaque de silice au nitrate d'argent deux produits principaux VII et VIII, isomères que l'on sépare sur colonne de silice imprégnée de nitrate d'argent.

Identification des isomères VII et VIII

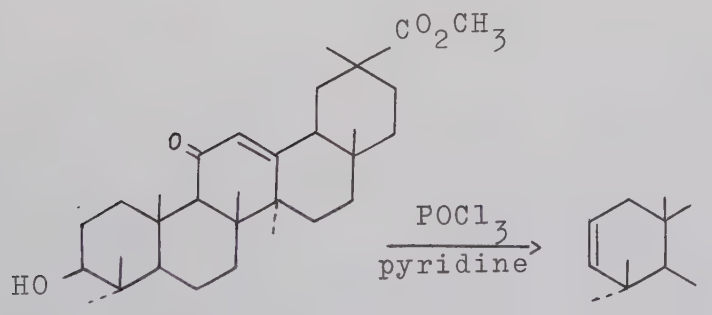
- L'isomère VII présente en infrarouge une bande à 3010 cm^{-1} caractéristique de la double liaison disubstituée. En résonance magnétique nucléaire les protons vinyliques en 2 et 3 donnent un massif à 4,61 τ , le proton vinylique en 12 donne un pic à 4,37 τ .

- L'isomère VIII présente en infrarouge une bande à 3085 cm^{-1} et une bande à 880 cm^{-1} caractéristique du méthène. Le spectre de résonance magnétique nucléaire de l'isomère VIII présente un signal méthyle de moins que le

spectre du glycyrrhétate de méthyle 18 β . Le méthyle le plu plus déblindé donne un signal à 8,22 τ , qui ne peut correspondre qu'à un méthyle sur double liaison (44). D'autre part les protons du méthène résonnent sous forme d'un pic unique à 5,20 τ . Ces résultats ne correspondent pas à l'isomère XVI obtenu par F. KOHEN et coll. (41) qui ne présente pas de méthyle sur double liaison mais à l'isomère VIII qu'ils avaient éliminés.

Cette différence de résultats provient du fait que la réaction est très sensible à l'alumine utilisée. Nous n'avons obtenu des résultats reproductibles qu'en utilisant toujours la même alumine.

L'isomère VII a été aussi obtenu par déshydratation du glycyrrhétate de méthyle par $POCl_3$ dans la pyridine à 100°, 1 h $\frac{1}{2}$ selon la méthode de DOREE, Mc GHIE et KURZER utilisée pour le lanostérol (45).



VII

Le produit est purifié sur colonne de silice, le rendement est de 50 %.

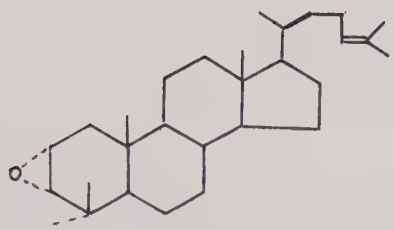
Nous avons aussi essayé d'obtenir l'oléfine VII par pyrolyse de l'acétate et du benzoate. L'acétate résiste à des températures de l'ordre de 450°. Le benzoate est pyrolysé dans un petit claisen sous vide, à 380° l'acide benzoïque distille, à 400° on arrête la pyrolyse. L'oléfine VII est obtenue avec un rendement de 10 % ce qui nous a fait abandonner cette méthode. Nous avons aussi porter le benzoate à reflux dans la tétraline trois jours sans obtenir le produit cherché.

b) Epoxydation.

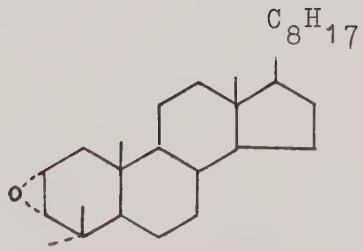
L'époxydation de l'oléfine VII est effectuée par l'acide monoperphtalique en solution dans l'éther anhydre. La réaction est très lente, au bout de 15 jours à température ambiante elle est terminée, l'époxyde a précipité sous forme d'aiguilles. Il est purifié par recristallisation dans l'éther (P.F. 276-278°), le rendement est de 70 %. Le spectre infrarouge présente une bande époxyde à 820 cm^{-1}.

Un seul époxyde a été obtenu, la stéréochimie de la molécule permet de prévoir un époxyde α, la face β étant très encombrée. L'ouverture de cet époxyde nous prouvera sa structure. Des époxydes semblables ont déjà été obtenus : par époxydation du lanostène-2, BARTON LEWIS et Mc GHIE (48), ont obtenu un seul époxyde, l'époxy-2,3α lanostane XXV, d'autre part J. LEVISALLES (49), par époxydation du diméthyl-4,4 (5α) cholestène-2, n'a

obtenu que l'époxyde α , XXVI.



XXV



XXVI

L'ouverture de ces époxydes a donné l'alcool 3α (48)(49).

c) <u>Ouverture de l'époxyde par l'hydrure d'aluminium lithium.</u>

L'époxyde IX a été ouvert par $AlLiH_4$ dans l'éther anhydre. Le produit étant assez peu soluble dans l'éther nous avons fait une extraction au "soxhlet" pendant 48 heures. Le produit brut ne présente plus en infrarouge de bande carbonyle ni de bande époxyde. D'autre part, en chromatographie sur plaque de silice, il migre légèrement plus que le triol XII obtenu par réduction du glycyrrhétate de méthyle 18 β , ce qui est normal pour un isomère axial. Le triol a été purifié par chromatographie sur colonne d'alumine d'activité III selon BROCKMANN.

Résultats infrarouge.

ALLSOP, COLE, WHITE et WILLIX (52) donnent les bandes d'absorption des alcools triterpéniques épimères

en 3 (A/B trans).

	ν_{O-H}	ν_{C-O}
3β OH	3630 cm^{-1}	1020 et 1040 cm^{-1}
3α OH	3638 cm^{-1}	1065 cm^{-1}

Nous allons comparer les spectres infrarouge suivants :

- triol XII obtenu par réduction par $AlLiH_4$ du glycyrrhétate de méthyle 18 β.
- triol X obtenu par ouverture par $AlLiH_4$ de l'époxyde IX.
- Produit XI d'oxydation par MnO_2 du triol X.

Les triols XII et X obtenus par réduction par $AlLiH_4$ ne peuvent différer que par la position de l'hydroxyle du cycle A.

		ν_{OH}	ν_{C-O}
XII	3β OH (e)	3610 cm^{-1} ép. à 3625 cm^{-1}	1010 cm^{-1}
X	3α OH (a)	3620	1010 et 1060
XI	3α OH (a)	3620	1010 et 1060

Dans la région des bandes O-H, les valeurs obtenues ne sont pas les mêmes que celles obtenues par ALLSOP, mais les différences entre les deux épimères sont du même ordre.

Dans la région ν_{C-O} il y a une bande à 1060 cm^{-1} que l'on ne retrouve pas dans le spectre du triol avec l'hydroxyle 3β . Ces résultats sont en accord avec la position axiale de l'hydroxyle dans les produits X et XII.

Résultats R.M.N.

Les spectres de résonance magnétique nucléaire o ont été pris dans le deutériochloroforme en solution saturée. La concentration étant assez faible il est difficile de bien distinguer le proton en α de l'hydroxyle en 3.

Dans le spectre de l'alcool 3 α (a), le proton équatorial en α de OH donne un multiplet non résolu à 6,55 τ , la largeur à mi-hauteur ne peut pas être déterminée, car le massif est en partie masqué par le pic des protons en α de OH primaire à 6,50 τ . Dans le spectre de l'alcool 3 β (e), on n'observe pas de signaux à 6,55 τ , mais un signal très large centré à 6,80 τ environ, correspondant au proton axial en α de OH 3 β .

J. LEVISALLES a obtenu des déplacements chimiques du même ordre pour des épimères triterpéniques 3 β OH et 3 α OH (49)

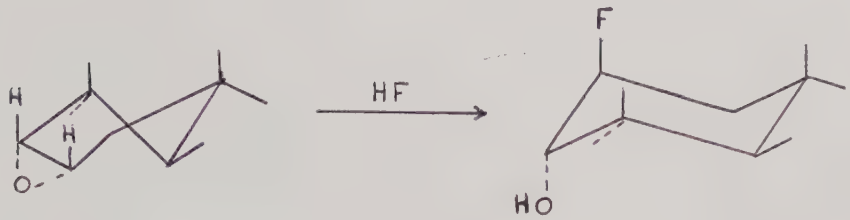
3 β OH (e)	6,85 τ	J_1 = 4 Hz	J_2 = 11 Hz
3 α OH (a)	6,62 τ	largeur à mi-hauteur 8 Hz.	

D'autre part dans la région des méthyles, on constate que deux signaux seulement sont différents dans les spectres des produits XII et X, on peut penser qu'il s'agit des méthyles en 4, qui sont les plus susceptibles d'être influencés par la position de l'hydroxyle en 3.

d) Ouverture de l'époxyde par l'acide fluorhydrique.

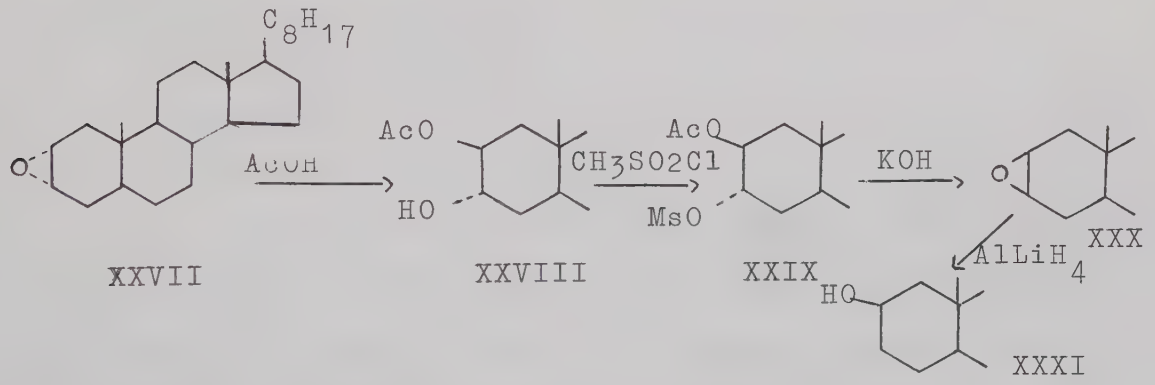
L'ouverture de l'époxyde par l'acide fluorhydrique, donnant la fluorhydrine trans diaxiale, apporte une preuve supplé-

mentaire à la conformation α de l'époxyde (cf. chap. III).

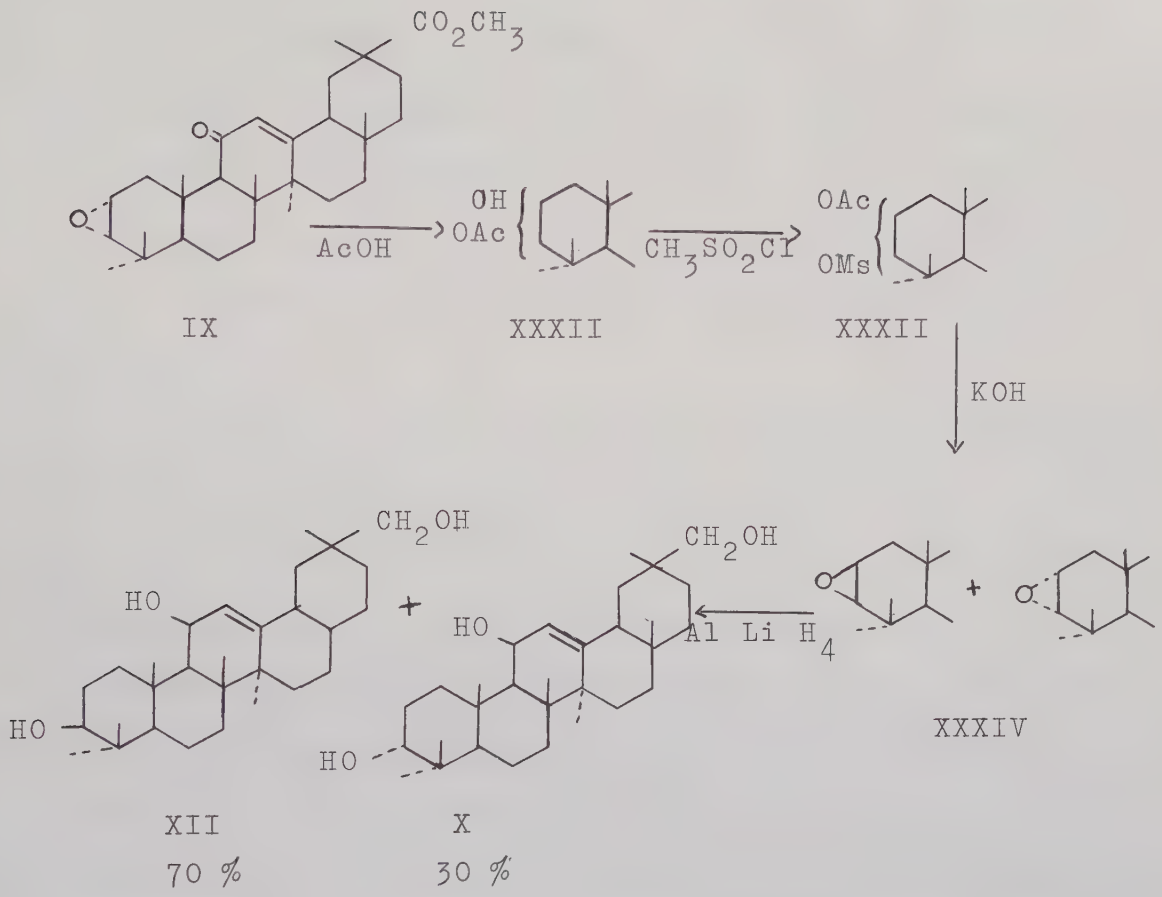


e) <u>Préparation de l'époxyde 2,3 β à partir de l'époxyde 2,3 α</u> .

Le passage d'un époxyde 2,3 α à l'époxyde 2,3 β correspondant a été effectué par FURST et PLATTNER (53) sur l'époxy-2,3 α cholestanol par la méthode suivante :



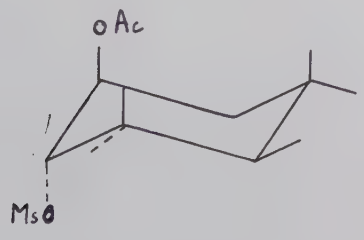
L'ouverture de l'époxyde α XXVII par l'acide acétique donne un diol monoacétate trans XXVIII. Si l'ouverture suit la même règle que l'hydrogénation, le produit doit être trans diaxial. L'acétate mésylate XXIX, chauffé en milieu basique donne l'époxyde β XXX. L'ouverture par l'hydrure d'aluminium lithium de cet époxyde donne l'alcool 2 β XXXI.



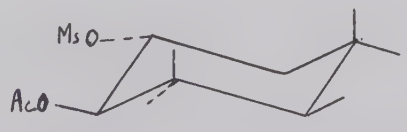
L'ouverture de l'époxyde 2,3 α du glycyrrhétate de méthyle[IX] par l'acide acétique a donné deux alcools monoacétates, le spectre R.M.N. du mélange présente deux signaux correspondants aux méthyles des acétates à 7,91 et 7,96 τ . Par action du chlorure de méthylsulfonyle il se forme deux acétates mésylates qui, chauffés dans la potasse méthanolique, donne un produit pur en chromatographie s sur plaque de silice, mais présentant en infrarouge deux bandes d'absorption à 820 et 830 cm^{-1} ce qui permet de penser qu'il s'est formé un mélange d'époxydes. La même différence d'absorption infrarouge a été obtenue par

J. LEVISALLES, pour l'époxy-2,3 α diméthyl-4,4 (5α) cholestane, il obtient une bande d'absorption I.R. à 833 cm^{-1} et pour l'époxyde correspondant une bande à 843 cm^{-1}. En résonance magnétique nucléaire, le proton vinylique en 12 donne un pic non dédoublé à 4,29 τ , montrant que l'épimérisation en série 18 α ne s'est pas produite en chauffant l'acétate mésylate dans la potasse méthanolique (cf. chap. I).

D'autre part l'ouverture par l'acide acétique du mélange d'époxydes obtenu, a donné quatre produits d'ouverture, le spectre R.M.N. du mélange présente trois signaux à 7,89 τ , 7,92 τ et 7,96 τ correspondants à des méthyles d'acétates, le signal à 7,92 τ présentant un épaulement. Ceci prouve que l'époxyde α utilisé ne contenait pas d'époxyde β , car en partant d'époxyde α pur, il est difficile d'interpréter la formation d'époxyde α . En effet si l'on suppose que l'ouverture de l'époxyde α donne les acétates alcools, trans diaxial XXXV et trans équatorial XXXVI, les deux acétates mésylates correspondants devraient donner dans la potasse méthanolique le même époxyde β .

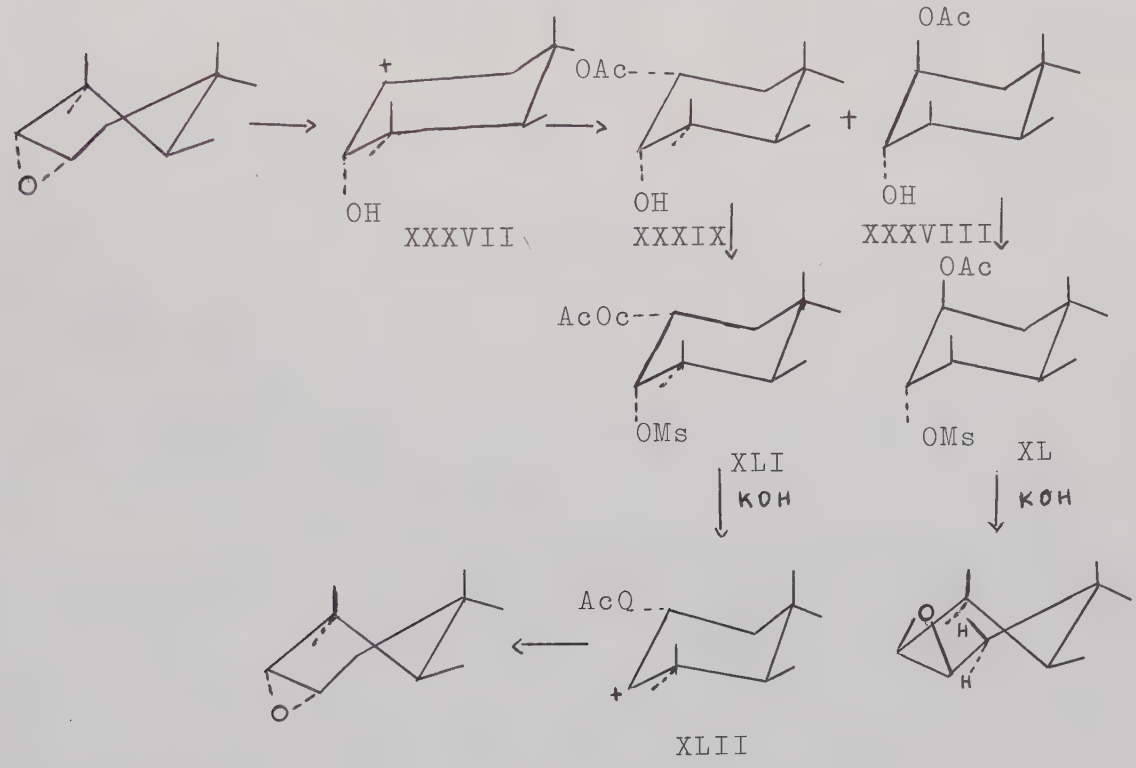


XXV



XXXVI

On peut supposer que l'ouverture de l'époxyde α par l'acide acétique donne en premier lieu l'ion carbonium XXXVII ; l'attaque se faisant sur la face β très encombrée est ralentie, par suite l'ion carbonium XXXVII a une durée de vie suffisamment longue pour permettre la formation des deux acétates alcools XXXVIII et XXXIX.



L'acétate mésylate trans diaxial XL correspondant à XXXVIII donnera dans la potasse méthanolique l'époxyde β . L'acétate mésylate XLI correspond à XXXIX pourrait donner l'époxyde α , en passant par l'ion carbonium intermédiaire XLII.

La réduction du mélange d'épxoyde par $AlLiH_4$ dans l'éther, a donné deux triols que l'on a séparé par chromatographie sur colonne d'alumine d'activité III, selon BROCKMANN :

- le premier triol élué, présente des spectres I.R. et R.M.N. identiques aux spectres du triol X obtenu par ouverture de l'époxyde 2,3 α : c'est à dire l'alcool-3 α (a).

- le deuxième triol élué, présente des spectres identiques à ceux du triol XII, obtenu par réduction de l'acide glycyrrhétique 18 β par $AlLiH_4$ dans l'éther, c'est à dire l'alcool-3 β (e).

Les proportions de ces deux isomères sont : OH 3α (a) 30 %
OH 3β (e) 70 %

Ces résultats confirment bien la présence des deux époxydes, car l'alcool-3α ne peut être obtenu que par ouverture de l'époxyde α .

L'ouverture d'un époxyde 2,3 β par $AlLiH_4$ en série triterpénique ou en série stéroïdique diméthylée en 4, a été étudiée par BARTON, LEWIS et Mc. GUIE (48), MALUNOWICZ (54) et LEVISALLES (49). LEVISALLES obtient par ouverture de l'époxy-2,3 β diméthyl-4,4 (5 α) cholestane, 70 % d d'alcool 3 β et 30 % d'alcool 2 β . MALUNOWICZ dans la même série n'a observé que l'alcool 3β équatorial. BARTON et Coll. par ouverture de l'époxyde 2,3β du lanostène et du lanostane n'ont observé que l'alcool 3β .

L'ouverture d'un époxyde étant normalement trans-diaxiale, le produit normal de l'ouverture de tels époxydes 2,3β est l'alcool 2β . L'ouverture di-équatoriale qui donne l'alcool-3β est anormale. La formation de cet alcool a été attribué par BARTON, LEWIS et Mc CHIE (48) a une conformation bateau ou croisée des époxydes 2,3β . LEVISALLES (49) pense qu'il ne semble pas nécessaire de faire appel à une mobilité conformationnelle de l'époxyde, mais que la réaction normale, donnant l'alcool 2β est génée par le fait que l'attaque doit se faire, dans ce cas, sur C-3, qui est un carbone néopentylique. Comme la réaction d'ouverture a nécessairement un caractère SN_2 l'attaque normale sur C-3 se trouve ralentie et l'attaque anormale sur C2 trouve ainsi l'occasion de se manifester.

L'époxyde IX et le triol XI ont été préparé en série α pour pouvoir comparer les propriétés thérapeutiques des produits dans les deux séries. D'autre part cela nous a permis de faire une étude R.M.N. complète (cf. chap. VI).

CHAPITRE III

SYNTHESE DE PRODUITS FLUORES

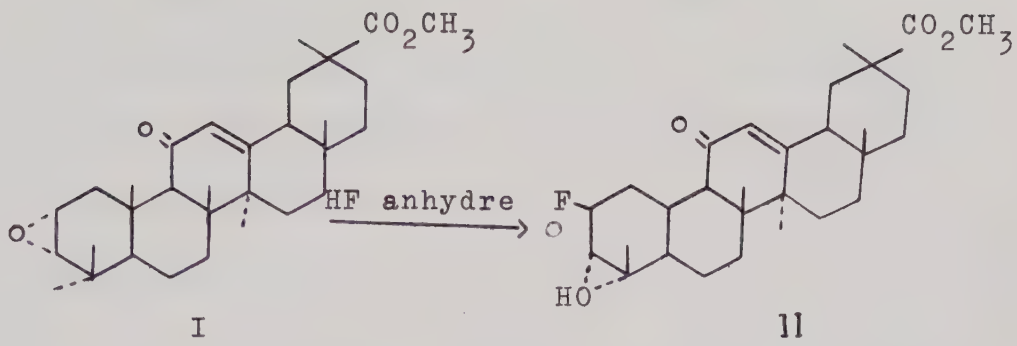
I - OUVERTURE DE L'EPOXYDE 2 , 3 α PAR L'ACIDE FLUORHYDRIQUE.

L'ouverture des époxydes disubstitués par l'acide fluorhydrique n'avait été effectuée que par addition de HF anhydre liquide à une solution de l'époxyde dans un mélange chloroforme tetrahydrofuranne. L'emploi du T.H.F. dans un rapport molaire convenable, HF/T.H.F. compris entre 1,65 et 1,86 (58), favorise la vitesse de réaction de l'époxyde même à basse température. Le T.H.F. agit comme une base organique et augmente la dissociation de l'acide fluorhydrique. On peut aussi ajouter 5 % d'éthanol à la place du T.H.F. pour augmenter le rendement (60).

En nous inspirant de la technique de DIASSI, FRIED, PALMERE, et SABO (57), qui ont ouvert l'époxy-11, 12 β progestérone par HF anhydre, nous avons effectué la réaction sur l'époxyde-2, 3 α du glycyrrhétate de méthyle 18 α *.

---

* Nous remercions J.C. LANET et la Société Péchiney qui nous ont permis de réaliser ce travail.



La fluorhydrine obtenue avec un rendement de 20 % est trans diaxiale, sa structure sera discutée plus loin. Elle a été purifiée par chromatographie sur colonne de silice.

Un meilleur rendement (60 %) a été obtenu en utilisant une solution aqueuse à 70 % d'acide fluorhydrique. La réaction est plus facile à réaliser, elle se fait à température ambiante dans le benzène, dans des récipients en polyéthylène, alors que la manipulation de HF anhydre demande des précautions spéciales et des températures de l'ordre de - 60°. Nous avons obtenu une seule fluorhydrine dans chaque série, 18 β et 18 α . La réaction de l'acide fluorhydrique sur les époxydes étant une trans addition exclusive, on peut prévoir que la fluorhydrine ainsi préparée est trans diaxiale.

STRUCTURE DE LA FLUORHYDRINE

Spectrographie infrarouge.

Les spectres infrarouge de la fluorhydrine en

série 18 β et 18 α , présentent une bande alcool non lié à 3620 cm^{-1}. Les bandes d'absorption dûes à la liaison C-F doivent apparaître dans la région 1000-1400 cm^{-1} (76) cette région étant très complexes dans les spectres de nos produits nous n'avons pas attribué les bandes de vibration de la liaison C-F.

Spectrographie R.M.N.

Les spectres de résonance magnétique nucléaire du 19 F * et du proton nous permettent de prouver la structure trans diaxiale de la fluorhydrine. Le fluor a un seul isotope de ^{19}F, il a un spin nucléaire égal à $\frac{1}{2}$ ce qui permet d'avoir des spectres de R.M.N. Le moment magnétique est égal à 2,6273 pour ^{19}F, alors qu'il est de 2,79270 pour ^{1}H, ce qui correspond à une fréquence de 40,05 MHz (42,577 MHz pour ^{1}H). D'une manière générale un spectre R.M.N. du fluor à même allure, en apparence, que celui du proton, les déplacements chimiques étant 10 fois plus forts et les constantes de couplage étant plus importantes. Nous appellerons les constantes de couplage d'un fluor et d'un proton portés par le même carbone $2J_{FH}$ et les constantes de couplage d'un fluor et d'un proton portés par deux carbones voisins $3J_{FH}$ et $3J_{HH}$.

---

* Les spectres de R.M.N. du fluor ont été pris au laboratoire de résonance magnétique nucléaire de la Faculté des Sciences de Montpellier. Nous tenons à remercier vivement MM. J. WYLDE et E. ARNAL.

Les constantes $2J_{FH}$ augmentent avec l'angle réciproque θ des deux substituants. En effet dans une approche théorique faisant intervenir l'induction des courants électroniques orbitaux POPLE (65) obtient une relation où la constante de couplage $2J_{FH}$ est proportionnelle à ($3 \cos^2 \theta - 1$). En série cyclohexanique pour le fluoro-2 cyclohexanol elle est de l'ordre de 50 Hz, elle est plus forte pour le fluoro-2 cyclopentanol (52 Hz) et encore plus forte pour le fluoro-1 indanol (57 Hz).

Les constantes de couplages 3 J dépendent de l'angle projectif de Newman relatif aux deux atomes de carbone portant les deux noyaux dont le couplage est pris en considération. Le cyclohexane a des angles projectifs égaux ou voisins de 60° et 180°. Les valeurs de 3J ont été déterminées pour le fluorocyclohéxane (66) :

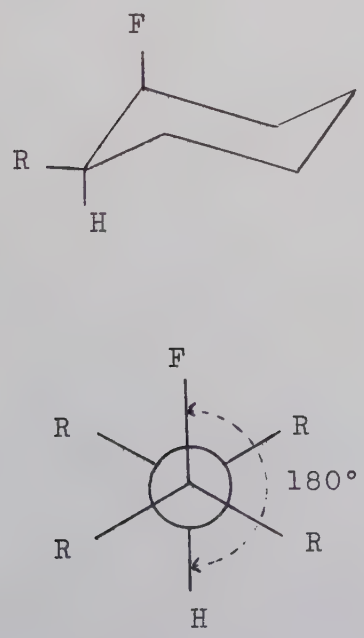


fig. 1

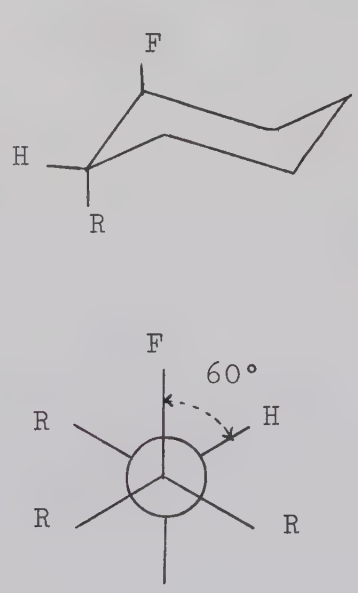


fig. 2

- pour un angle projectif de 180° $^3J_{Fax\ Hax}$ = 43,5 HZ (f. 1)
- pour un angle projectif de 60° $^3J_{Feq\ Hax}$, $^3J_{Feq\ Heq}$ et $^3J_{Fax\ Heq}$

sont petits, au plus égaux à 3 ou 4 Hz. (fig. 2).

Le spectre R.M.N. du fluor de la fluorhydrine a été pris avec un appareil Varian HR 56,4, dans $CDCl_3$ avec de trifluorométhylbenzène comme référence interne. Les valeurs des glissements chimiques sont exprimées en p.p.m. positivement vers les champs forts à partir du pic de référence. On observe un massif à Φ = 117,20 p.p.m., la largeur à mi-hauteur étant de 100 $\pm$ 5 Hz. Cette valeur est égale à la somme des constantes de couplage du F avec le proton gem et les protons vicinaux. La constante de couplage $^2J_{FH}$ étant de 50 Hz environ, la somme des constantes 3J est donc de 50 Hz environ. Les constantes $^3J_{FeHe}$ et $^3J_{FeHa}$ sont petites, il faut donc que <u>F soit axial</u>, et fasse un angle projectif de 180° avec un proton vicinal pour que l'on puisse avoir une largeur du signal de 100 Hz, ceci n'est réalisé que pour <u>F axial couplé avec un H axial</u>. (Fig. 3).

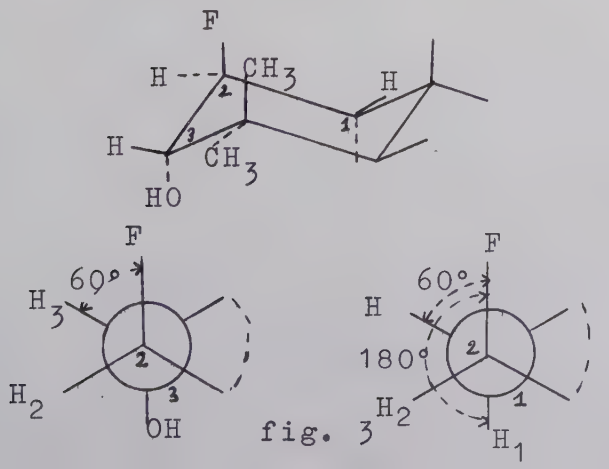


fig. 3

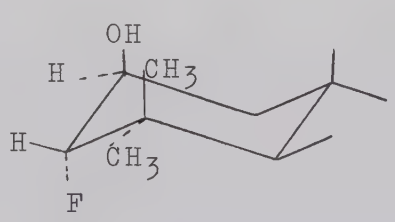


fig. 4

L'addition de HF sur un époxyde ne peut donner une fluorhydrine cis, on peut donc penser qu'il s'agit d'une fluorhydrine trans diaxiale. Pour que le fluor ait un proton vicinal avec lequel il fasse un angle projectif de 180° il faut qu'il soit axial en 2. S'il était en 3 il n'aurait qu'un seul proton vicinal (en 2), le proton en α de l'hydroxyle, qui est équatorial. (Fig. 4).
C'est donc une fluorhydrine trans diaxiale avec le $\tilde{F}$ en 2 et l'hydroxyle en 3.

Le spectre R.M.N. du proton apporte une autre preuve à ces hypothèses. Le proton en α du fluor donne deux massifs complexes centrés à 4,92 τ et 5,73 τ , la constante de couplage $2J_{FH}$ = 49 Hz. Ce proton est en outre couplé avec le proton vicinal en α de OH et les protons du méthylène en 1, ce qui explique la présence d'un multiplet mal résolu qui ne permet pas le calcul des constantes 3J.

La position axiale de l'hydroxyle est confirmé par le glissement chimique du proton en α (77), le proton axial en α d'un OH eq. résonne à des champs plus forts que le proton équatorial correspondant. Dans le cas de la fluorhydrine ce proton résone à 6,30 τ alors que pour le glycyrrhétate de méthyle 18β le proton en α de OH équatorial résonne à 6,77 τ c'est à dire à un champ plus fort. Ce proton équatorial donne un multiplet à 6,30 τ , en partie masqué par le signal du méthyle de l'ester, la largeur à mi-hauteur est de 16 Hz ; cette largeur est égale à la somme des constantes de couplage :

$$16 \text{ Hz} = {}^3J_{FaHe} + {}^3J_{HeHe}$$

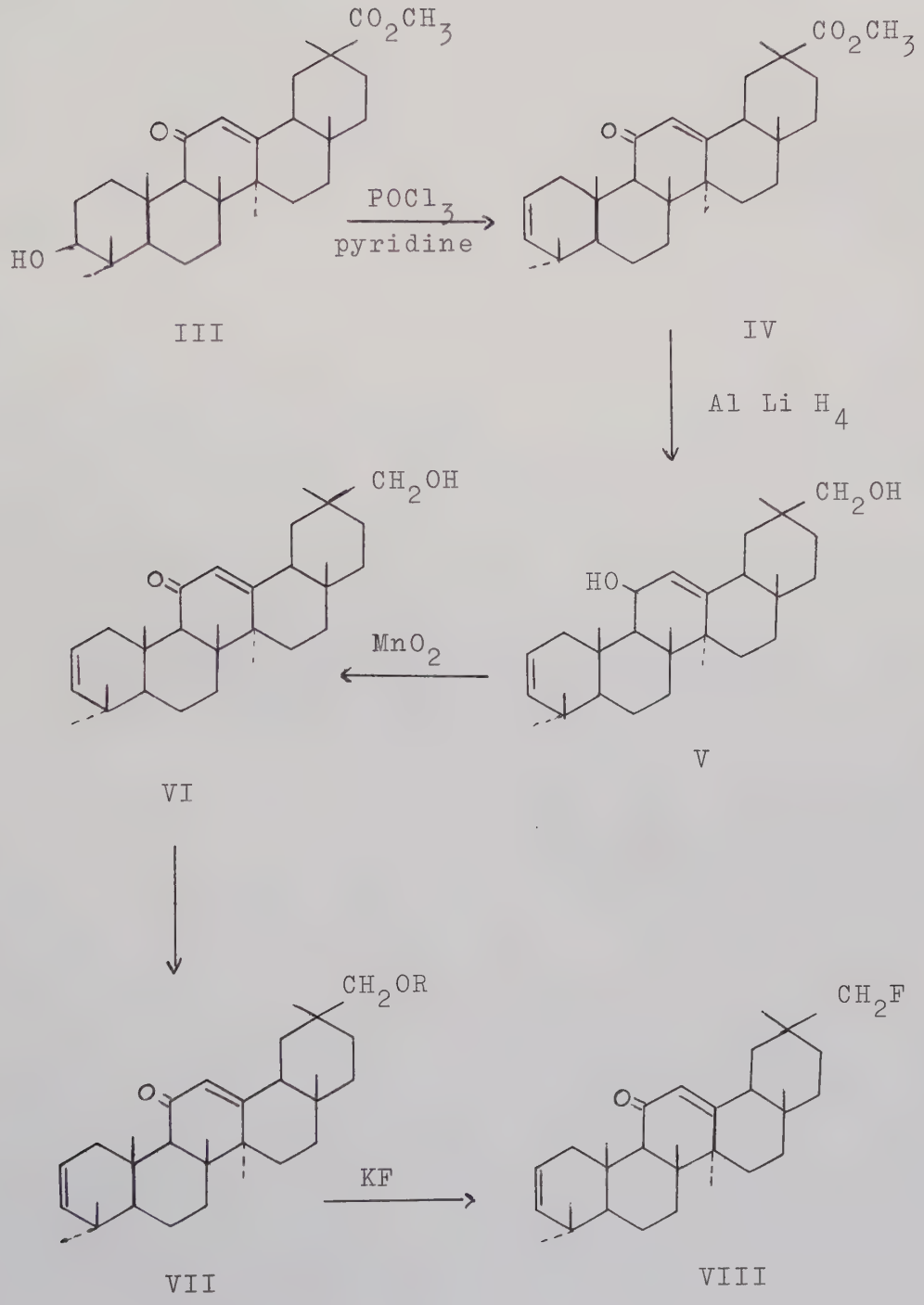
$${}^3J_{HeHe} = 2 \text{ à } 6 \text{ Hz donc } \underline{{}^3J_{FaHe} = 12 \pm 2\text{Hz}}. \quad (H_e \text{ en } \alpha \text{ de OH}).$$

II - SUBSTITUTION D'UN TOSYLATE OU D'UN MESYLATE PAR UN FLUOR, PAR ACTION DU FLUORURE DE POTASSIUM.

La substitution d'un tosylate ou d'un mésylate d'alcool primaire par un fluor a été réalisée en série stéroïdique par action du fluorure de potassium dans le diéthylène glycol (62) (63) (64) avec des rendements variant entre 30 et 70 %, la réaction étant effectuée soit à 110° pendant 18 h. (62) (64) soit à 200-210° pendant 1 h (63).

En série glycyrrhétique la substitution sera effectuée sur le tosylate de l'alcool primaire en 30, qui sera obtenu par réduction de la fonction acide. Si cette réduction est effectuée sur l'acide glycyrrhétique il se formera un triol. L'alcool en 3 et l'alcool allylique en 11,12 devront être supprimer pour éviter la formation de nombreux produits secondaires dûs à l'élimination du tosylate en 3 (cf. chap. II), et à la transformation de l'alcool allylique en dienes hétéro et homoannulaire par chauffage.

L'alcool en 3 est supprimé par déshydratation par $POCl_3$ dans la pyridine du glycryrrhétate de méthyle 18 β, on obtient le produit éthylénique IV. Cette réaction


CO2CH3
O
HO
POCl3
pyridine
III
CO2CH3
O
IV
Al Li H4
CH2OH
O
MnO2
VI
CH2OH
HO
V
CH2OR
O
VII
KF
CH2F
O
VIII

a R=Ts

b R=Ms

est effectuée sur l'ester méthylique pour faciliter la purification par chromatographie sur colonne de silice. Par réduction à l'hydrure d'aluminium lithium dans l'éther, on obtient le diol V qui, oxydé par le bioxyde de manganèse ~~ne~~ donne la cétone conjuguée VI, purifiée par chromatographie sur colonne d'alumine. L'action du fluorure de potassium sera effectuée sur le tosylate ou mésylate de l'alcool VI qui a l'avantage de ne pas présenter en R.M.N. de signaux dans la région 5-7 τ, car c'est dans cette région que résonnent les protons du méthylène en α du fluor, sous forme d'un doublet dû au couplage avec le fluor, la constante de couplage étant comprise entre 44 et 81 Hz (61).

a) Réaction dans le diéthylène glycol

- Série 18β :

Un premier essai est effectué sur le tosylate VII a , dans le diéthylène glycol avec KF anhydre à 100-110° sous azote, au bout de 18 h le tosylate n'a pas réagi.

Un deuxième essai est effectué à 130-140°, en 6 h le tosylate disparaît. Une chromatographie sur colonne de florisil permet de séparer un premier produit en quantité importante, qui est un carbure non fluoré, puis un second produit fluoré (Rdt. 8 %), VIII.

Etude spectrale de VIII :

- En spectrographie infrarouge la cétone conjuguée est

toujours présente à 1660 cm^{-1} ainsi que la double liaison 2,3 à 3010 cm^{-1}.

- Le spectre de résonance magnétique nucléaire confirme la présence du fluor : on observe 4 pics à 5,29 τ , 5,52 τ, 6,09 τ et 6,33 τ de surfaces approximativement égales et équivalentes chacune à $\frac{1}{2}$ proton. Les protons portés par le même carbone que le fluor sont couplés avec le fluor, les deux protons étant équivalents on devrait observer un doublet ayant une constante de couplage comprise entre 44 et 81 Hz. L'explication de ces 4 pics nous a été fournie en comparant ce spectre au spectre du produit fluoré analogue en série α . Ce dernier présente seulement 2 pics à 5,52 τ "et 6,33 τ que l'on retrouve dans le spectre du produit 18 β . Nous avons donc isomérisé le dérivé de la série 18 β en dérivé de la série 18 α . La constante de couplage $2J_{FH}$ = 49 Hz.

D'autre part nous avons pris les spectres de résonance magnétique de fluor dans le deutériochloroforme, les glissements chimiques du fluor sont mesurés par rapport à ΦCF_3 pris comme référence interne. On observe un triplet à Φ = 168 p.p.m. 2 J_{FH} = 49 $\pm$ 2 Hz et un triplet à Φ = 162 p.p.m. $2J_{FH}$ = 49 $\pm$ 2 Hz qui correspond au produit de la série 18 α .

Le rendement en produit fluoré étant très faible (8 %) nous avons pensé l'améliorer en effectuant la réaction sur le mésylate VII b à la place du tosylate. Un

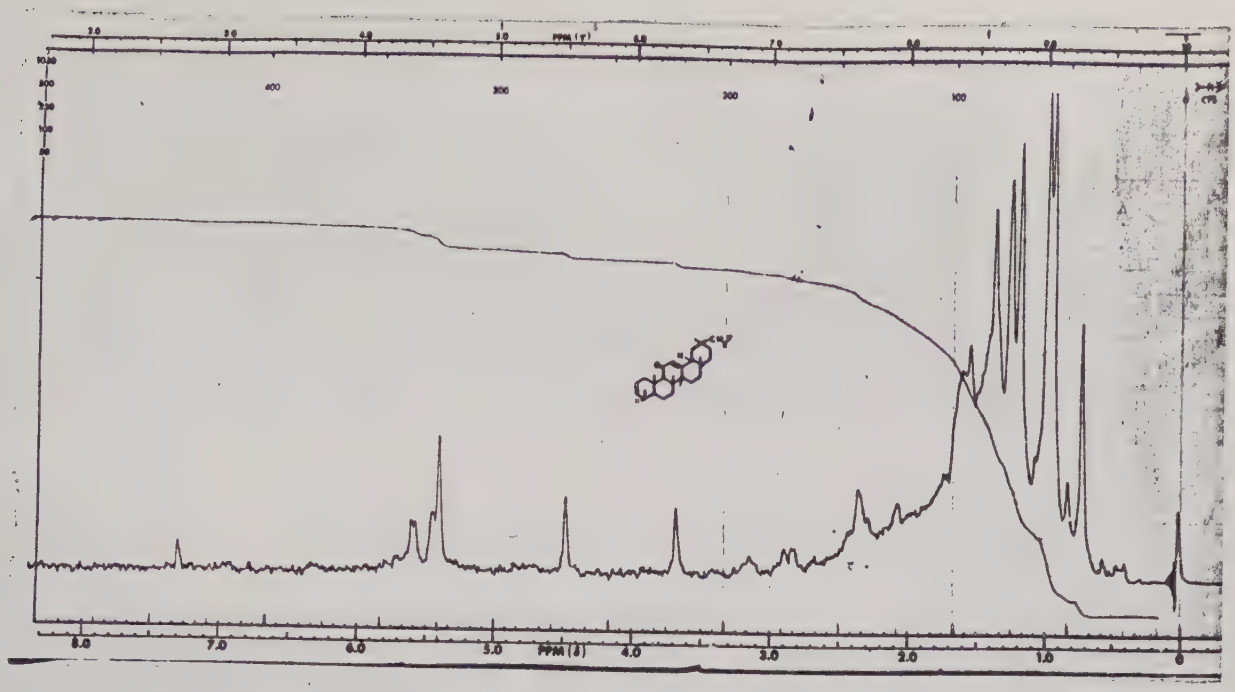
mésylate paraissant souvent plus stable qu'un tosylate nous avons pensé qu'il s'éliminerait moins facilement et donnerait un meilleur rendement en produit de substitution. Pour que le milieu soit homogène il faut atteindre la température de 160°, au bout d'une heure le mésylate a disparu. On obtient comme produit principal de la réaction le produit d'élimination mais le rendement en produit fluoré VIII est de 15 %. D'autre part l'isomérisation en série 18 α a été plus faible, par intégration du spectre R.M.N. on peut évaluer la composition du mélange à 80 % de composé 18 β et 20 % de composé 18 α .

- Série 18 α :

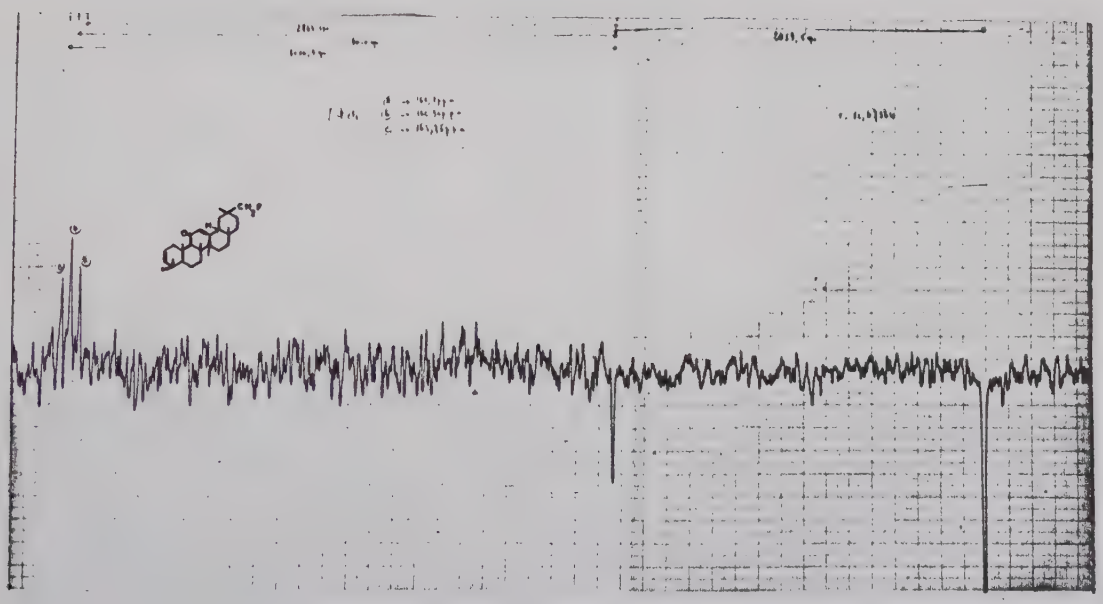
L'action de KF sur le mésylate VII b en série 18 α dans les mêmes conditions qu'en série 18 β , donne le produit fluoré VIII avec le même rendement qu'en série 18 β (15 %), le produit principal de la réaction étant toujours le produit d'élimination du mésylate.

Etude spectrale de VIII : (Spectres n° 1 et n° 2).

- En spectrographie infrarouge mêmes caractéristiques que pour le composé de la série 18 β .
- En spectrographie R.M.N. les protons en α du fluor résonnent sous forme d'un doublet à 5,92 τ (J = 49 Hz). Le spectre de résonance magnétique nucléaire du fluor pris dans les mêmes conditions que pour la série β présente un triplet à Φ = 162 p.p.m. , $2J_{FH} = 49 \pm 2$ Hz.



Spectre n° 1 : Solvant $CDCl_3$, référence interne T.M.S.



Spectre n° 2 : Spectre R.M.N. du fluor pris dans $CDCl_3$, avec $\emptyset CF_3$ comme référence interne.

Ces valeurs de Φ en série β et α sont très supérieures à celles observées pour le fluor de la fluorhydrine II, ceci est en accord avec les données de la littérature : un fluor porté par un carbone primaire résonne à un champ plus fort qu'un fluor porté par un carbone secondaire, la différence étant de l'ordre de 44 p.p.m., dans le $CFCl_3$ (71).

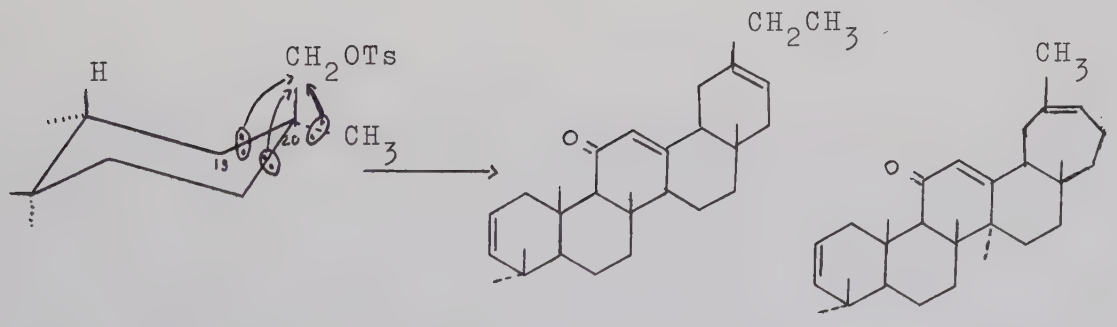
b) Réaction dans les solvants aprotiques.

La réaction de substitution du tosylate par l'anion F^- étant une réaction de substitution SN_2 nous avons pensé améliorer le rendement en utilisant un solvant aprotique dipolaire : le D.M.F. ou le D.M.S.O.. Ces solvants de constante diélectrique respectivement 37-38 et 45-49, sont de bons solvants dissociants et ne solvateront pas l'anion F^- ce qui augmentera sa nucléophilicité (68) (69) alors que dans le diéthylène glycol l'anion F^- est fortement solvaté et de ce fait moins libre de réagir.

HERZ et ses collaborateurs ont obtenus de bons résultats dans la substitution du mésylate d'hydrocortisone par KF anhydre dans le D.M.F. et le D.M.S.O. (70).

L'action de KF sur le tosylate VII a en série 18 β dans le D.M.S.O. à 120° et le D.M.F. à reflux est très lente, au bout de 24 h elle n'est pas totale et le produit principal isolé est le produit d'élimination, la substitution ne s'est pas faite. Il en est de même pour l'action de KF sur le mésylate VII b dans le D.M.F. à reflux.

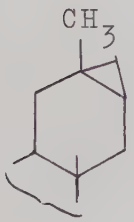
On peut expliquer cet échec par le fait que, dans les solvants aprotiques, l'ion F^- est une base forte ce qui favorise la réaction d'élimination, généralement d'un type E_2 (69). L'absence de proton sur le carbone en β de la fonction tosylate, laisse supposer qu'il s'agit d'une élimination avec réarrangement. Il peut y avoir migration de la liaison 20-21 (ou 19-20) ou du méthyle 29, IX, dans ces cas les structures obtenues X et XI présenteraient une double liaison, ce qui n'est pas le cas pour le produit d'élimination obtenu, une microhydro~~hydro~~génation dans l'acide acétique révélant la présence de 3 doubles liaisons seulement. D'autre part le spectre de résonance magnétique nucléaire ne présente pas de signaux correspondant à des méthyles sur double liaison ni à un groupe éthyle.



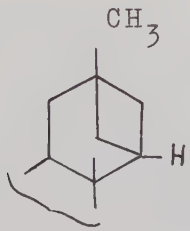
IX X XI

On peut envisager aussi la possibilité d'une structure cyclopropanique XII ou cyclobutanique XIII et XIV. La

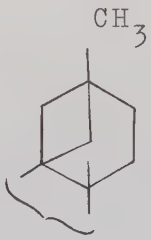
structure cyclopropanique est à éliminer car le spectre R.M.N. ne présente pas de signaux correspondants à des protons cyclopropaniques. La structure cyclobutanique n'est pas éliminée mais nous ne sommes pas en mesure de la prouver. Un proton tertiaire sur un cyclobutane donne un signal entre 7,3 et 6,8 τ , ce proton sera couplé avec six autres protons d'où la difficulté de voir son signal sur le spectre R.M.N., d'autre part le cyclobutane XIV ne présente pas de protons cyclobutaniques tertiaires.



XII



XIII

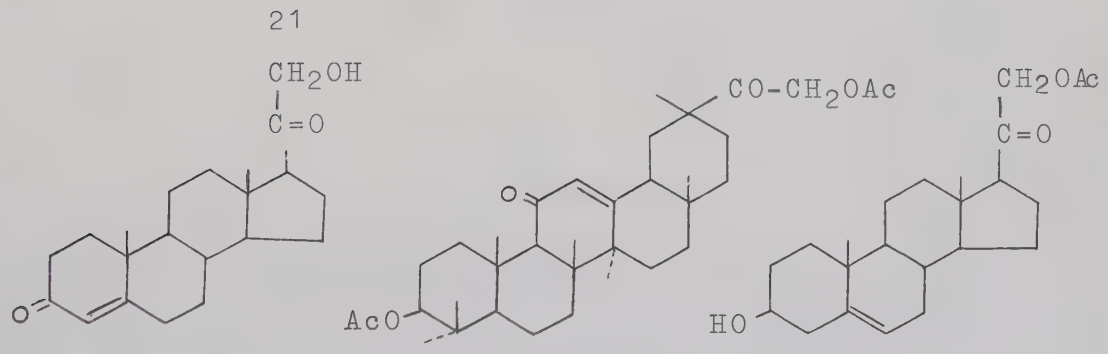


XIV

CHAPITRE IV

SYNTHESE DU CETOL.

Les propriétés biologiques des corticoïdes, en particulier de la cortisone I , nous ont amenés à introduire sur l'acide glycyrrhétique une fonction cétol en 20, pour étudier les propriétés pharmacodynamiques des dérivés ainsi engendrés. L'acétylation de la fonction alcool en 21 n ne changeant pas l'activité biologique des corticoïdes, nous avons préparé l'acétate du cétol II.

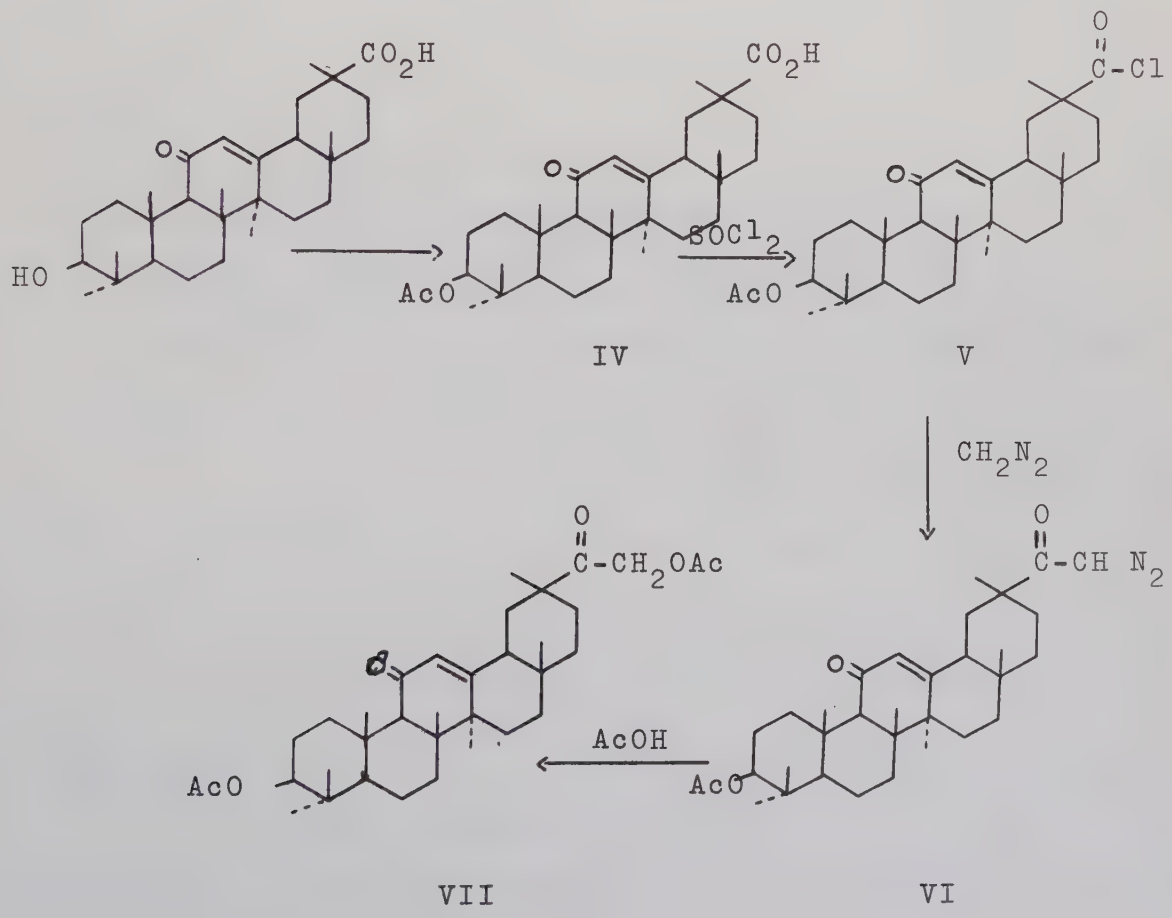


I II III

Ce composé avait été préparé en 1957 par LOGEMANN, LAURIA et TOSOLINI (78), mais aucune étude spectrale n'avait été faite sur ce produit ni sur les produits intermédiaires de cette synthèse. Nous avons repris cette

synthèse en nous inspirant d'autre part de la préparation de l'acétate de cortexone III effectuée par REICHSTEIN et coll. (79) (80) ainsi que par WILDS et CHUNK (81).

Cette méthode consiste à préparer la diazocétone par action du diazométhane sur le chlorure d'acide. La réaction de l'acide acétique sur cette diazocétone donne directement l'acétate du cétol.



La dernière étape de cette synthèse étant un chauffage dans l'acide acétique il risque d'y avoir

formation de produits secondaires par réaction au niveau de l'alcool en 3, notamment la formation d'acétate et de produits d'élimination de cet alcool (cf. Chap. I). Pour éviter cela nous avons effectué la réaction sur l'acide acétoxy-3 glycyrrhétique IV, préparé par action de l'anhydride acétique dans la pyridine sur l'acide glycyrrhétique (82).

Le chlorure d'acide V a été préparé par action du chlorure de thionyle sur l'acétate IV. Son spectre infra-rouge présente une bande caractéristique des chlorures d'acide à 1770 cm^{-1}.

La diazocétone VI a été obtenue par action d'une solution éthérée de diazométhane sur le chlorure d'acide V en solution dans le benzène, à froid. Elle est isolée sous forme d'huile, qui est purifiée par trituration dans l'acétone jusqu'à formation de cristaux.

La diazocétone, portée à reflux dans l'acide acétique pendant une heure, donne l'acétate du cétol VII qui est purifié par chromatographie sur colonne de silice.

La même synthèse a été faite en série α.

<u>Etude spectrale</u> :

- <u>diazocétone VI</u>

Le spectre infra-rouge présente une bande caractéristique du groupe diazo-CN_2 à 2105 cm^{-1}.

Les absorptions dans l'ultra-violet sont différentes en série β et α. En série β on observe une absorp-

tion à 251 m μ(ε = 19400) et en série α à 247 mμ (ε = 18000).

En résonance magnétique nucléaire, le proton situé entre la fonction cétone et le groupe diazo résonne à 4,54 τ , dans l'un et l'autre cas ~~en série et à 4,55 en série~~ , sous forme d'un singulet.

- acétate du cétol VII

Le spectre infra-rouge présente 4 bandes carbonyles, à 1650, 1720 et 1740 cm^{-1}, celle à 1720 ayant une intensité double des autres. Par ailleurs on observe une absorption intense à 1240 cm^{-1} correspondant à la vibration C-O des fonctions acétates.

En résonance magnétique nucléaire les protons du méthylène, situés entre la fonction cétone et l'acétate, résonnent à 5,14 τ en série β et à 5,10 τ en série α . En série β le proton vinylique en 12 résonne sous forme d'un pic unique à 4,29 τ , il n'y a donc pas eu isomérisation de la série β à la série α par chauffage de la diazocétone dans l'acide acétique. Cette isomérisation demande la présence d'un acide fort, tel que l'acide sulfurique ou chlorhydrique.

L'étude de la résonance magnétique nucléaire des méthyles de ces quatre produits sera décrite au chapitre VI.

CHAPITRE V

REDUCTION DE L'ACIDE GLYCYRRHETIQUE PAR LE LITHIUM DANS L'AMMONIAC LIQUIDE.

La solubilité des métaux alcalins dans l'ammoniac liquide est connue depuis très longtemps mais ce n'est qu'en 1937 que WOOSTER (84) constata que la présence d'éthanol, dans une solution métallique ammoniacale, permettait la réduction du noyau benzénique en dérivé dihydroxylé. Il n'isola pas cependant les produits de la réaction. Celle-ci ne trouva une application synthétique qu'à partir de 1944 quand BIRCH fit des essais systématiques sur le naphtol, l'anisole et des dérivés naphtaléniques (85). Elle est connue sous le nom de réduction de BIRCH. Cette réduction fut appliquée par la suite aux cétones saturées et α, β insaturées.

Pour expliquer le mécanisme de cette réduction il est nécessaire de connaître la nature de ces solutions. Plusieurs modèles ont été proposés :

A/ KRAUS proposa un modèle où cations et électrons sont solvatés (86) :

$$Li \longrightarrow Li^+ + e^- \longrightarrow Li^+ \text{ solvaté}$$

$$e^- + NH_3 \longrightarrow e^-(NH_3)_n$$

ce modèle rend compte essentiellement de la conductibilité de ces solutions.

B/ OGG a proposé la "théorie de la cavité" (87) reprise par LIPSCOMB (88) puis par KAPLAN et KITTEL (89). Les électrons extraits du métal se logent dans des cavités au sein des molécules d'ammoniac, le volume de ces cavités correspondant à environ 2 à 4 molécules d' NH_3. Les électrons, dans la cavité obéissent à la réaction suivante où e_2 représente deux électrons à l'état de singlet (spin antiparallèles) dans une cavité :

$$2\ e \longrightarrow e_2 + 0{,}2\ ev$$

0,2 ev est l'énergie de dissociation d'une cavité contenant 2 électrons (e_2) par rapport à 2 cavités contenant un électron chacune (e).

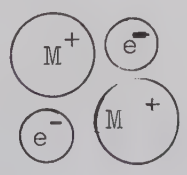
L'électron se fixe sur une orbitale moléculaire correspondant aux protons des molécules de NH_3 adjacentes à la cavité.

C/ JORTNER (90) a proposé un nouveau modèle de fixation de l'électron qui est une forme améliorée du modèle précédent, c'est à dire de la cavité. Ce modèle est basé sur la théorie de LANDAU relative à la possibilité de fixer des électrons dans un milieu diélectrique. Ce modèle est appelé "polaron" en raison de l'état de l'électron piégé par la polarisation du milieu.

D/ Un modèle a été proposé par ALDER (91), pour les solutions diluées, dans lequel l'espèce neutre est l'ion métallique solvaté par des molécules d'ammoniac, approxi-

mativement 6, avec l'électron de valence du métal localisé sur une orbitale formée par les protons des molécules d'ammoniac coordinées. Cette espèce peut se dissocier en une paire d'ions, et deux espèces neutres peuvent s'associer pour donner une espèce dimérisée M_2, avec une orbitale de liaison localisée entre les deux ions. L'énergie calculée pour la formation de ce dimère est en accord avec l'énergie de liaison trouvée à partir de la susceptibilité magnétique. Ce modèle suppose une forte augmentation de volume d'où son nom de "métal expansé".

E/ Plus récemment en 1962, GOLD et coll. (92) ont supposé que l'espèce est toujours la même quelle que soit la concentration mais que l'arrangement varie. Pour les solutions faiblement concentrées ils admettent que la représentation d'ALDER est valable, bien qu'ils préfèrent au dimère M_2 une espèce quadrupolaire $2e^- + 2M^+$, l'électron et les ions étant contenus dans une figure carrée ou rhombique.



Pour les solutions concentrées la nature des électrons ammoniacaux ne doit pas changer s'il y a suffisamment de molécules d'ammoniac pour coordiner à la fois les ions métal et les électrons. A forte concentration l'arrange-

ment tend vers une espèce polymérisée.

Le mécanisme proposé par BIRCH pour expliquer les réductions des doubles liaisons par ces solutions ammoniacales suppose l'addition sur l'orbitale de la double liaison de deux électrons, suivie de la neutralisation de ce bi-ion par deux protons du milieu. Il est à noter que l'acidité du donneur de protons est importante. Dans certain cas l'ion ammonium n'est pas suffisament acide, il faut utiliser des acides plus forts tel que le méthanol.

Réduction des cétones :

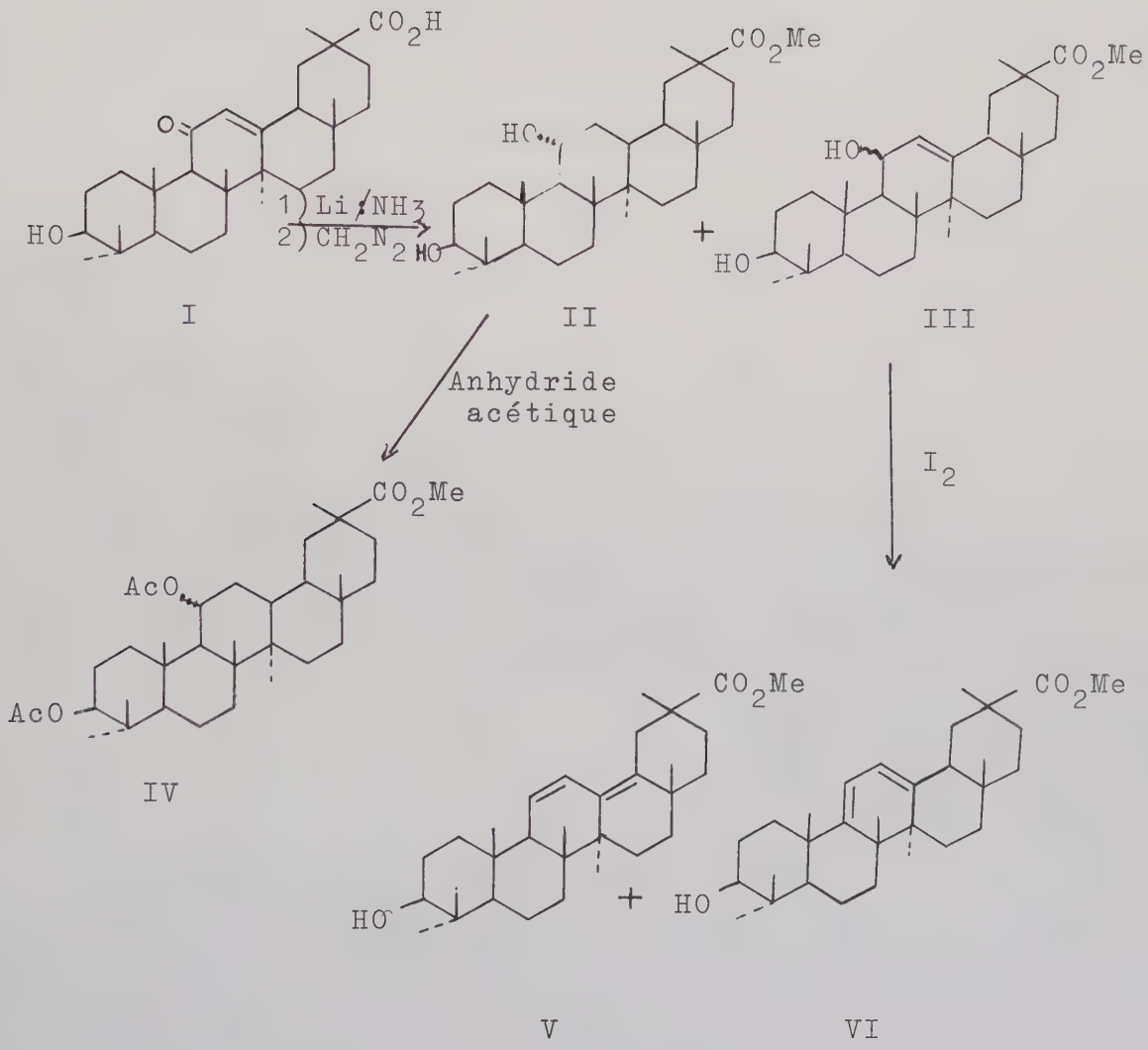
La réduction des cétones saturées par les solutions de métaux alcalins dans l'ammoniac liquide en présence d'un donneur de protons, donne généralement l'alcool thermodynamiquement le plus stable (93) : par exemple, la réduction des céto-11 stéroïdes par Li dans l'ammoniac liquide fournit en majeure partie des hydroxy-11 α stéroïdes (93). Ceci est généralement le cas pour les cétones cycliques qui sont réduites en alcools équatoriaux, bien que pour des systèmes pontés OURISSON et RASSAT aient obtenus l'alcool thermodynamiquement le moins stable (94).

La réduction des cétones α-β éthyléniques par le lithium dans l'ammoniac liquide peut être stoppée au stade de la cétone saturée, si l'on ajoute de l'alcool tertiobutylique ou du chlorure d'ammonium à la fin de la

réaction pour détruire l'excès de lithium. Si l'on utilise le méthanol on obtient directement l'alcool saturé.

L'acide glycyrrhétique 18 β I, en solution dans le dioxanne a été réduit par le lithium dans l'ammoniac liquide. A la fin de la réaction on ajoute du méthanol comme source de protons. Le produit obtenu A, estérifié par le diazométhane, donne B. Par recristallisation de B dans le méthanol on obtient un produit apparemment pur en chromatographie sur plaque de silice. Si on oxyde B par MnO_2, il apparait une cétone conjuguée ce qui prouve la présence de l'alcool allylique III dans B. D'autre part le spectre R.M.N. de B présente deux pics 6,30 τ et 6,34 τ , de surfaces approximativement égales, qui peuvent être attribués au méthyle de l'ester, ce qui confirme la présence de deux produits.

Pour éliminer l'alcool allylique III de B on porte ce mélange à reflux dans du benzène auquel on a ajouté un peu d'iode. L'alcool allylique III se déshydrate en donnant un mélange de diènes hétero et homo annulaires V et VI que l'on peut séparer très facilement de l'alcool saturé II par chromatographie sur colonne d'alumine. Le diol II présente en infra-rouge des absorptions correspondant à la fonction alcool à 3610 et 1010 cm^{-1}. Le spectre R.M.N. a été pris en solution saturée dans le deutériochloroforme ; le signal à 8,65 τ que nous avons attribué au méthyle 26, présent dans tous les spectres des produits


CO2H
O
HO
1) Li / NH3
2) CH2N2
CO2Me
HO
HO
+
CO2Me
HO
HO
I
II
III
Anhydride
acétique
I2
CO2Me
AcO
AcO
IV
CO2Me
HO
+
CO2Me
HO
V
VI

de la série où la cétone conjuguée est présente à ici disparu. Nous n'avons pas pu faire une étude du proton en α de l'hydroxyle en 11 le spectre n'étant pas pris en solution suffisamment concentrée.

Etude de la stéréochimie du diol II :

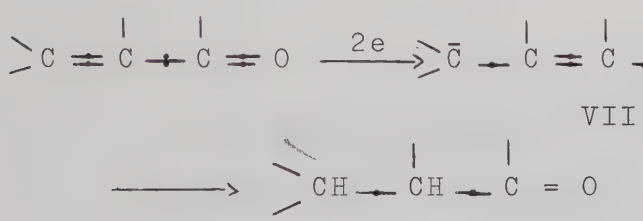
1) Stéréochimie de l'hydroxyle en 11.

Par action de l'anhydride acétique à température ambiante sur le diol II, on obtient le diacétate IV. Le spectre R.M.N. présente deux pics à 7,97 τ et 8,02 τ correspondant aux méthyles des deux acétates. Le proton en α de l'acétate en 3, qui est axial, résonne sous forme d'un multiplet centré à 5,52 τ dont la largeur à mi-hauteur est de 14 Hz ; on retrouve ce multiplet dans le spectre de l'acétate de l'acide glycyrrhétique. Le proton en α de l'acétate en 11 donne un multiplet centré à 4,72 τ dont la largeur à mi-hauteur est 25 Hz. Le déplacement chimique du proton en α d'un acétate en 11 est toujours situé à des champs plus faibles que celui d'un proton identique en 3 (101) ; ceci est certainement dû à ce que le proton en 11 est plus encombré. La largeur du signal du proton en 11 est égale à la somme des constantes de couplage $2J_{aa} + J_{ae}$ de H_{11} avec les protons vicinaux ; elle ne peut correspondre qu'à un proton axial : si H_{11} était équatorial la largeur à mi-hauteur, égale à $2J_{ea} + J_{ee}$, serait beaucoup plus faible car les constantes de couplage J_{ea} et J_{ee} sont

petites, de l'ordre de 1 à 6 Hz, alors que les constantes de couplage J_{aa} sont de l'ordre de 8 à 14 Hz. L'acétate en 11 est donc équatorial α.

2) <u>Stéréochimie en 13</u> : <u>jonction des cycles C et D</u>.

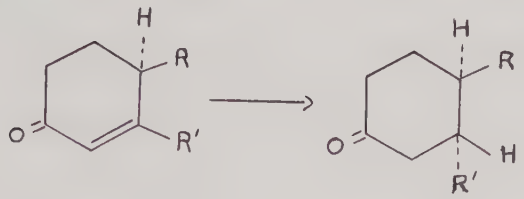
BURTON et INGOLD (95), BIRCH (96), WILDS et NELSON (97) ont tout d'abord pensé que la réduction des cétones α,β insaturées par une solution d'un métal dans l'ammoniac liquide pouvait être représentée par le mécanisme suivant :



Le dianion VII, comme intermédiaire, n'exclue naturellement pas la formation de liaisons de coordination des ions Li^+ avec les charges négatives pour fournir des paires d'ions, ou même la formation de liaisons covalentes C-Li (97) assez longues pour pouvoir se dissocier de façon réversible pour donner VII comme le ferait un composé protoné.

On a très vite remarqué qu'il ne se formait qu'un seul des épimères possibles et que l'épimère formé était le plus stable. Ainsi la réduction de la cétone α,β

insaturée VIII ne fournit qu'un seul isomère IX.



VIII IX

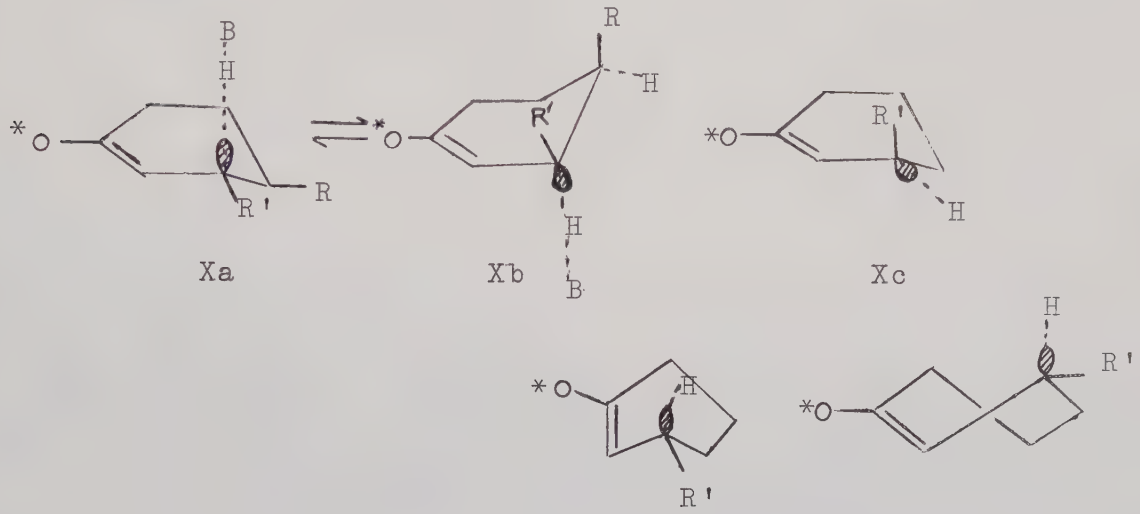
BARTON et ROBINSON (98) ont émis l'hypothèse qu'il s'établissait un équilibre rapide du carbanion intermédiaire (Xa $\rightleftarrows$ Xb) conduisant au système thermodynamiquement le plus stable.

Dans le cas d'une cétone α-β insaturée telle que VIII le produit normalement obtenu IX a ses groupes R et R' trans (R et R' équatoriaux). C'est le plus stable des deux épimères.

En série triterpénique la benzoxy-3 β , one-11, ène-12, amyrine β , cétone du même type que l'acide glycyrrhétique, a été réduite par la même réaction (98) : l'hydrogène introduit est 13 β , il correspond à la conformation la plus stable : jonction C/D trans.

STORK et DARLING (99)(100) ont montré que la cétone saturée, formée par une telle réduction n'est pas simplement le plus stable des épimères possibles au niveau du carbone β . Les énergies des états de transition, plutôt que celles des produits finaux, déterminent la stéréochimie de ce dernier. Ils envisagent les différentes stéréochimies

de l'état de transition et ne retiennent que celles où le recouvrement de l'orbitale libre du carbone β et des orbitales p de la double liaison est maintenue durant la protonation. Les différents états intermédiaires pour la protonation sont Xa, Xb, Xc et Xd :

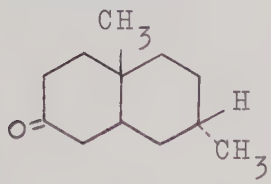


La condition précédente n'est vérifiée que pour Xa, Xb et Xd. Xd qui est une forme demi-bateau ne sera pas retenue car elle conduit généralement au produit thermodynamiquement le moins stable. L'équilibre entre les formes Xa et Xb conduira à l'isomère le plus stable IX dérivé de Xa.

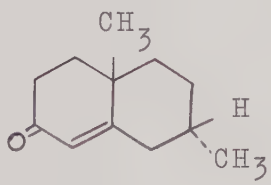
Pour cet exemple, il est évident que ces considérations conduisent au même produit, l'isomère le plus stable, que l'application de la règle de BARTON. Mais STORK et DARLING ont généralisé leur hypothèse en prenant des exemples pour lesquels le produit obtenu n'est pas

l'isomère le plus stable.

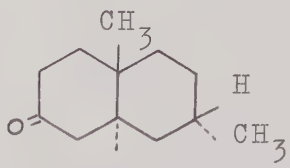
La réduction de la cétone XI par exemple, ne donne pas la décalone cis XIII b qui est l'isomère le plus stable, mais la décalone trans XII.



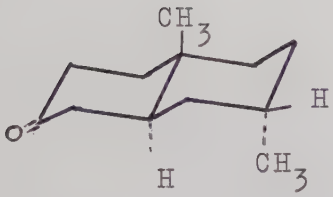
XIII



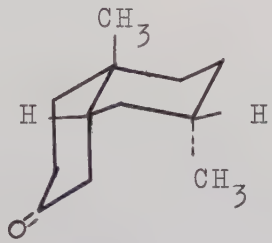
XI



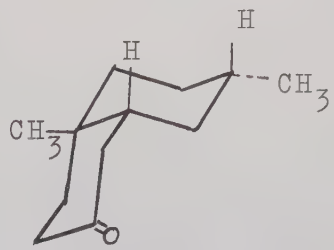
XII



XII

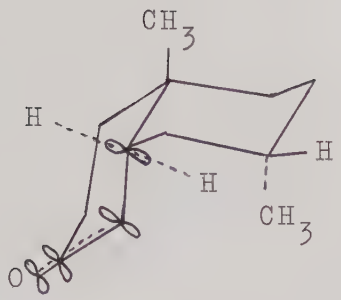


XIIIa

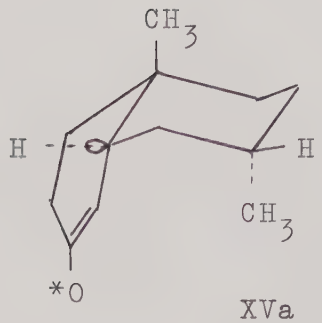


XIIIb

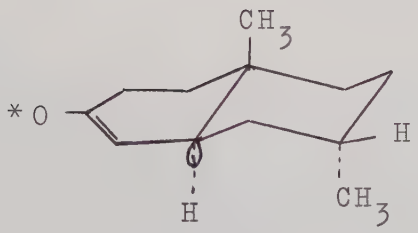
Si l'on envisage les état intermédiaires XVa, XVb et XVc on s'aperçoit que XVc qui conduirait à l'isomère XIIIb est à éliminer car le recouvrement des orbitales n'est pas maintenu durant la protonation. Le choix reste entre les deux états de transition qui ont une structure intermédiaire entre l'énolate XIV dont le carbone β est trigonal et XVa ou XVb mais pas XVc. XVa est évidemment moins stable que XVb c'est donc ce dernier qui donnera la trans décalone XII, en dépit du fait qu'elle est moins stable que la cis décalone XIIIb.



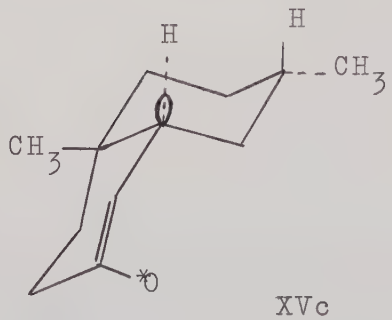
XIV



XVa



XVb

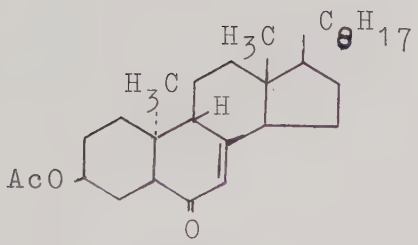


XVc

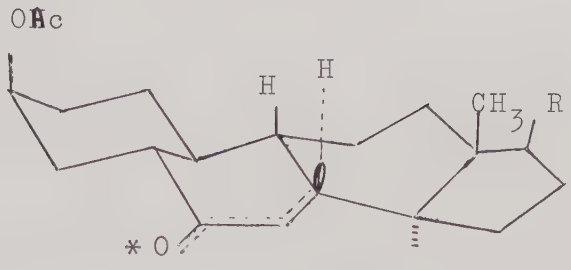
Après l'étude de plusieurs réductions de décalones α,β insaturées différemment substituées, STORK et DARLING concluent que le produit de la réduction appartient à la série des décalones trans et que, dans tous les cas, il est dérivé de l'état de transition le plus stable (cf. XVa ou XVb) pour lequel le recouvrement des orbitales p de la double liaison et de l'orbitale libre du carbone β est possible.

Dans certains cas, il peut arriver qu'une forme bateau ou croisée pour l'état de transition, soit la forme privilégiée pour la protonation. Par exemple la réduction de la cétone polycyclique XVI conduit à la cétone saturée XVII avec la jonction des cycles B et C cis, issue de l'état de transition XVI_b plus stable que XVI_a qui

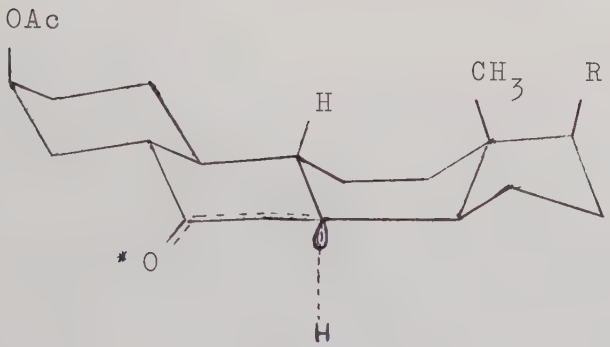
conduirait à une jonction des cycles B et C trans.



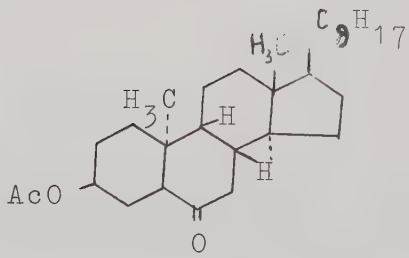
XVI



XVIb

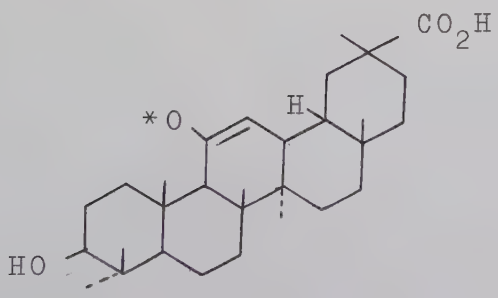


XVIa



XVII

Envisageons à l'aide des modèles Drieding les différentes possibilités pour l'état intermédiaire XVIII, lors de la réduction de l'acide glycyrrhétique 18 β. Parmi les différentes formes où il y a recouvrement possible de l'orbitale libre du carbone 13 avec les orbitales p de la double liaison nous ne retiendrons que les formes les plus stables, certaines ayant des intéractions telles qu'il est impossible de les envisager.



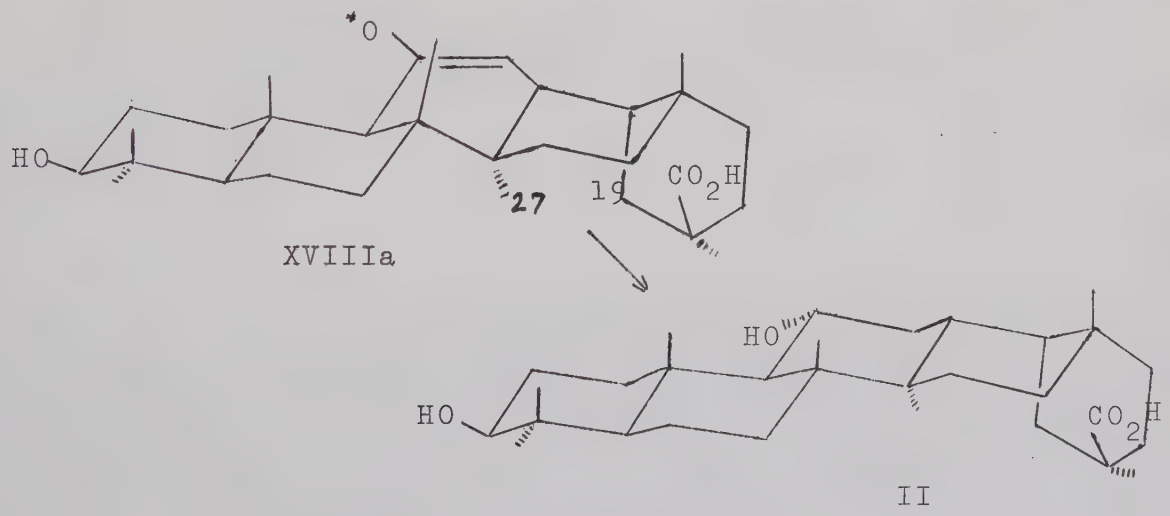
XVIII

- Jonction des cycles C et D trans.

Pour que l'on puisse avoir des cycles C et D trans il ne faut pas que le cycle C soit bateau. Seules les formes avec le cycle C demi-chaise seront donc envisagées.

- C demi-chaise, D et E chaise, (XVIIIa)

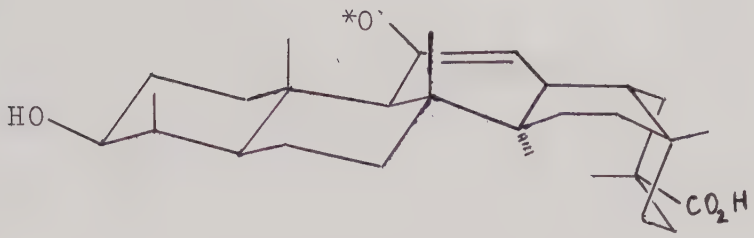
On remarque une interaction importante entre le méthyle 27 et le méthylène 19, la distance qui les sépare est de 0,5 Å. L'attaque de l'orbitale libre du carbone 13 est en outre génée par les méthyles 26 et 28 qui sont à 1,6 Å de celle-ci.
Le passage du cycle E à une forme bateau ne diminue pas ces interactions.



- C demi-chaise, D bateau, E chaise (XVIIIb)

Le passage du cycle D à une forme bateau apporte de très fortes interactions : le méthyle 27 avec le méthylène 22, le méthyle 29 avec l'ensemble du cycle C.

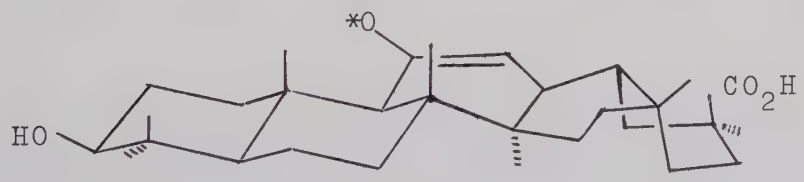
Une telle structure est impossible.



XVIIIb

- <u>C demi-chaise, D et E bateau</u> (XVIIIc)

Le passage des cycles D et E à une forme bateau ne semble pas pouvoir être retenu car l'interaction du méthyle 27 avec le méthylène 22 est maintenue ; il y a seulement diminution de l'interaction de l'orbitale attaquée avec le méthyle 28 ce qui ne compensera pas l'énergie nécessaire pour passer d'une forme chaise à une forme bateau.



XVIIIc

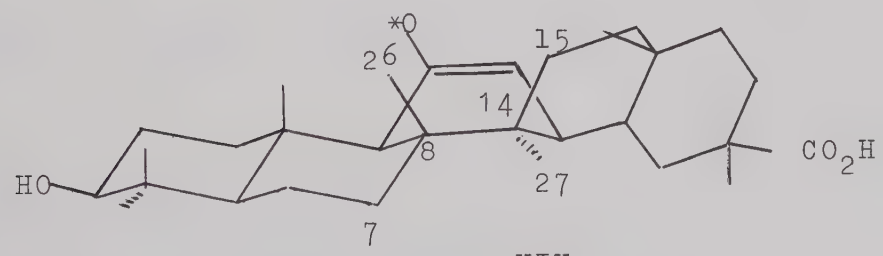
La conclusion de cette étude rapide est que la forme XVIIIa semble relativement favorisée dans le cas d'une jonction des cycles C et D trans.

- Jonction des cycles C et D cis.

Pour que le recouvrement des orbitales soit possible nous éliminerons les cas où le cycle C est chaise, pour lequel l'angle de l'orbitale du carbone 13 et de l'orbitale du carbone 12 est supérieur à 45°. Nous examinerons donc des formes bateaux ou croisées pour le cycle C.

- C bateau, D chaise (XIXa)

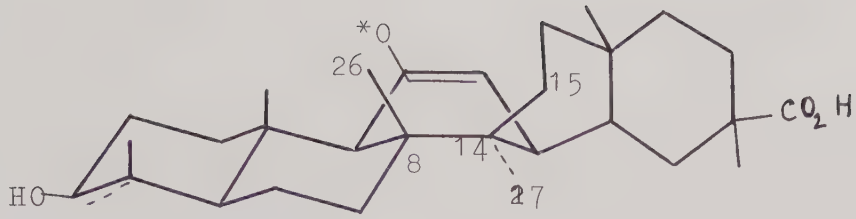
L'attaque qui se fera maintenant sur la face α de la molécule est favorisée par une grande liberté d'approche de l'orbitale libre du carbone 13, mais on note deux butanes éclipsés 26,8,14,15 et 27,14,8,7, ce qui ne permet pas d'envisager une telle possibilité.



XIXa

- C bateau, D bateau (XIXb)

Quelle que soit la forme bateau envisagée pour le cycle D, le cycle C restant bateau, on note toujours la présence des deux butanes éclipsés 26,8,14,15 et 27,14,8,7.

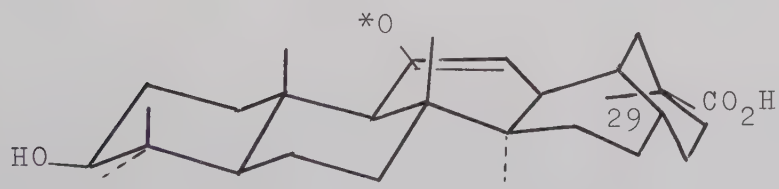


XIXb

Pour permettre la suppression des butanes éclipsés on peut passer à une forme croisée pour le cycle C ce qui entraine un recouvrement moins bon des orbitales. Pour un cycle C croisé, D peut être bateau ou croisé.

- <u>C croisé ; D bateau</u> (XIXc)

Une seule forme bateau peut être retenue pour le cycle D avec le cycle E chaise. Les butanes 26,8,14,15 et 27,14,8,7, sont à 30° et l'orbitale du carbone 13 est très proche du méthyle 29 ce qui en gêne l'attaque.

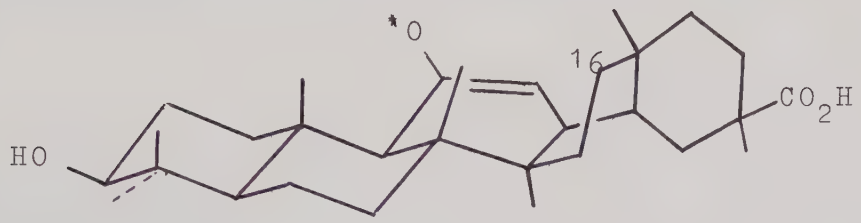


XIXc

- <u>C croisé, D croisé, E croisé</u> (XIXd)

Pour cet intermédiaire on ne note qu'une seule intéraction, celle du méthyle 26 avec le méthylène 16, la

distance qui les sépare est de 0,9 Å. D'autre part l'orbitale du carbone 13 est très dégagée ce qui favorise l'attaque.



XIXd

Pour une jonction des cycles C et D cis, il semble que l'intermédiaire favorisé soit XIXd.

L'énergie nécessaire pour passer d'une forme chaise à une forme bateau n'est pas connue ; on peut toutefois penser qu'elle est suffisamment élevée pour donner une préférence à la forme C/D trans dans laquelle n'interviennent que des formes chaises c'est à dire XVIIIa. Cette structure XVIIIa nous paraît la plus probable pour l'état intermédiaire, elle conduira au diol II dont l'hydrogène introduit est 13 β , les cycles C, D et E étant chaises.

La gêne stérique de l'attaque en β pourrait fournir une explication au fait que l'on obtienne un fort pourcentage d'alcool allylique lors de la réduction, un certain pourcentage de cétone se réduisant comme si l'on avait une cétone saturée.

CHAPITRE VI

ESSAI D'INTERPRETATION DES SPECTRES DE RESONANCE MAGNETIQUE NUCLEAIRE DE QUELQUES DERIVES

Les spectres de résonance magnétique nucléaire de 12 dérivés de l'acide glycyrrhétique 18 β et de 12 dérivés de l'acide glycyrrhétique 18 α ont été étudiés. Une tentative d'attribution des signaux aux différents méthyles et aux protons caractéristiques est effectuée.

L'attribution des pics dus aux groupements méthyles dans le spectre de résonance magnétique nucléaire de dérivés triterpéniques a été effectuée dans le cas des dérivés du lupane (102), du dammarane (103), du hopane (104), de la bétuline (105), de l'euphane et de l'isoeuphane (106), des curcubitanes (107), du groupe de la limonine (108), et tout récemment, en même temps que paraissait nos résultats dans la série de l'acide glycyrrhétique (109) TURSCH, SAVOIR et CHIURDOGLU (110) publiaient une étude analogue en série oléanique.

Les spectres de résonance magnétique nucléaire ont tous été pris dans le deutériochloroforme avec le tétraméthylsilane comme référence interne, sur un appareil Varian A-60.

Notre méthode de travail consiste à comparer des spectres de produits différemment substitués. Nous admettrons que les signaux des méthyles, éloignés des sites de substitutions, ne sont pas perturbés par le changement de substitution, qui ne affectera que les méthyles relativement proches.

Trois types de modifications susceptibles d'agir sur les spectres de façon significative peuvent être envisagées : (fig. I).

1 - Modifications de la substitution X portée par le carbone 3 et modification du cycle A.

2 - Modifications apportées par le changement de série (série 18β ⟶ série 18α).

3 - Modifications de la substitution Y portée par le carbone 20.

Des spectres plus complexes où des modifications sont apportées en plusieurs points de la molécule seront ensuite envisagés.

Avant de commencer l'étude rappelons les numérotations des groupes méthyles en série triterpénique :

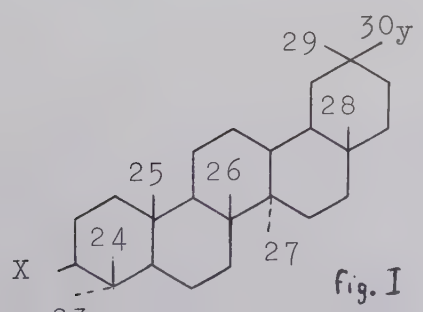


Fig. I

Les glissements chimiques des méthyles des composés de la série β sont relevés dans le tableau I et des composés correspondants de la série α dans le tableau II.

1 - Le méthyle de la fonction ester méthylique donne un signal à 6,30 τ pour tous les composés où la fonction ester est présente.

2 - En série β le proton vinylique en 12 donne un signal unique à 4,32 $\tau \pm$ 0,03 τ, en série α il résonne sous forme d'un doublet à 4,40 $\tau \pm$ 0,03 τ(J=1,5 Hz), pour tous les composés où la cétone conjuguée est présente. L'explication de ce couplage à longue distance du proton vinylique en 12 avec le proton en 18, a été donnée au chapitre I (32).

3 - Les spectres des composés I à X en série β et XIII à XXII en série α présentent un pic entre 8,62 τ et 8,70 τ , c'est le méthyle le plus déblindé pour tous ces spectres. L'invariance de ce signal vis à vis des substitutions des cycles A et E et du changement de série, doit le faire attribuer aux méthyles 26 ou 27, comme il est très déblindé et que, pour tous ces composés, la cétone conjuguée est présente, il est préférable de l'attribuer au méthyle 26, susceptible d'être le plus déblindé par la cétone conjuguée.

4 - Les composés <u>I,II, III, IV, V, VI</u> de la série β et <u>XIII, XIV, XV, XVI, XVII, XVIII</u> de la série α ne diffèrent que par les substitutions du cycle A. Les signaux

TABLEAU I - Série β .

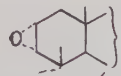
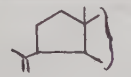
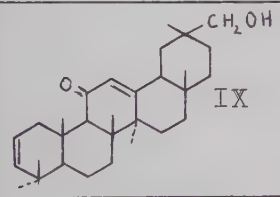
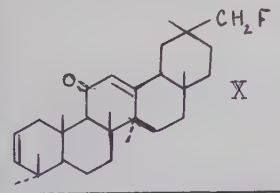
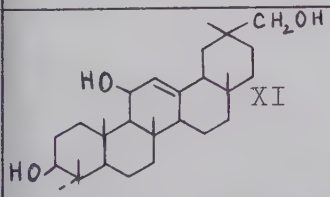
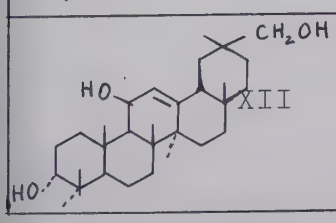
Composés	Signaux des méthyles								
X = OH Y = CO_2Me (31) I	9,19	9,19	8,99	8,86	8,86	8,86	8,63	6,30	
X = OAc (32) Y = CO_2Me (31) II	9,20	9,12	9,12	8,86	8,86	8,86	8,65	6,30	7,96
III Y = CO_2Me (31)	9,19	9,10	9,05	8,87	8,87	8,83	8,65	6,30	
 IV Y = CO_2Me (31)	9,20	8,96	8,90	8,90	8,85	8,84	8,65	6,30	
 V Y = CO_2Me (31)	9;17	9,03	8,89	8,85	8,22		8,64		
X = -C=O Y = $-CO_2Me$ (31) VI	9,19	8,94	8,89	8,86	8,83	8,73	8,62	6,30	
X = OAc (32) Y = $-\overset{O}{\overset{\|\|}{C}}-CHN_2$ VII	9,19	9,13	9,11	8,92	8,86	8,83	8,63	7,97	
X=OAc (32) VIII Y=$-\underset{O}{\underset{\|\|}{C}}-CH_2OAc$ (33)	9,20	9,13	9;13	8,88	8,85	8,85	8,62	7,96	7,82
 IX	9,12	9,08	9,0[illegible]	9,05	8,86	8,86	8,65		
 X	9,12	9,09	9,04	9,04	8,84	8,84	8,63		
 XI	9,18	9,14	9,10	9,01	8,90	8,77	8,60		
 XII	9,13	9,13	9,10	9,05	8,88	8,77	8,59		

TABLEAU II - Série α .

Composés	Signaux des méthyles								
X=OH XIII Y=CO_2Me(31)	9,29	9,20	9,00	8,87	8,81	8,79	8,66	6,30	
X=OAc (32) XIV Y=CO_2Me (31)	9,26	9,11	9,11	8,85	8,77	8,73	8,65	7,96	
XV Y = CO_2Me (31)	9,27	9,08	9,02	8,83	8,76	8,76	8,68	6,30	
XVI Y = CO_2Me (31)	9,30	8,97	8,91	8,91	8,80	8,80	8,70	6,30	
XVII Y = CO_2Me (31)	9,27	8,98	8,87	8,78	8,22		8,67	6,30	
X = C=O XVIII Y = CO_2Me (31)	9,28	8,90	8,90	8,82	8,79	8,67	8,67	6,30	
X = OAc (32) XIX Y = $-\overset{O}{\overset{\|\|}{C}}-CHN_2$	9,30	9,12	9,12	8,87	8,83	8,77	8,66	7,96	
X=OAc (32) XX Y=$-\underset{O}{\underset{\|\|}{C}}-CH_2OAc$ (33)	9,29	9,12	9,12	8,87	8,77	8,76	8,66	7,96	7,84
XXI	9,31	9,08	9,08	9,03	8,85	8,78	8,66		
XXII	9,28	9,06	9,02	8,82	8,75	8,63			
XXIII	9,32	9,18	9,10	9,01	8,90	8,73	8,56		
XXIV	9,32	9,13	9,11	9,07	8,90	8,75	8,55		

qui varient par passage d'un spectre à l'autre dans chaque série vont être attribués aux méthyles du cycle A, 23,24,25, les signaux invariants aux méthyles 27,28 et 29.

- méthyles 27,28 et 29.

série β	8,85 ± 0,2 τ 8,86 ± 0,2 τ 9,19 ± 0,1 τ	27, 28 et 29
série α	8,78 ± 0,2 τ 8,83 ± 0,2 τ 9,28 ± 0,2 τ	27, 28 et 29

Le méthyle 29 sera le seul méthyle susceptible de varier lorsque la substitution portée par le carbone 30 variera. Si l'on compare les spectres des composés II et VII qui ne diffèrent que par la substitution du carbone 30, un seul signal varie c'est celui à 8,86 τ pour II qui passe à 8,92 τ pour VII. Il en est de même pour les composés III et IX : le signal à 8,83 τ pour III passe à 9,08 τ pour IX ; nous attribuerons ce signal au méthyle 29 en β de la fonction ester, en accord avec les données de la littérature en série triterpénique (111) ; d'autre part une fonction ester en β d'un méthyle apporte un déblindage de 0,25 τ (112). De la même façon on attribue le signal à 8,83 ± 0,2 τ au méthyle 29 en série α .

Le méthyle 28 ne subit pas d'intéractions, c'est le plus libre de tous les méthyles, c'est également le plus sensible au changement de série, on lui attribuera le signal au champ le plus fort 9,19 τ en série β et 9,28 τ en série α . Ce signal sera caractéristique pour tous les composés d'une même série.

Il reste le méthyle 27 auquel on attribue la valeur 8,85 $\pm$ 0,2 τ en série β et 8,78 $\pm$ 0,2τen série α , Cette différence sera discutée à la fin du chapitre.

β	8,85 τ	27
	9,19 τ	28
	8,86 τ	29

α	8,78 τ	27
	9,28 τ	28
	8,83 τ	29

Les signaux qui varient avec les substitutions du cycle A sont attribués aux méthyles 23, 24 et 25. Sauf quelques exceptions ces signaux ne doivent pas être sensibles au changement de série.

- Composé I X = OH

9,19 τ	
8,99 τ	23, 24 et 25
8,86 τ	

L'existence d'une double intéraction 1-3 (115) entre les méthyles 24-25 et 25-26 ainsi que le déblindage attendu par le groupement carbonyle en 11 (116) des

protons du méthyle 25, permettent de lui attribuer le glissement chimique au champ le plus bas, c'est à dire 8,86 τ .

La valeur 9,19 τ est attribuée au méthyle ne subissant pas d'intéraction 1-3 c'est à dire le 23. Par suite le méthyle 24 qui n'est soumis qu'à une seule intéraction 1-3 résonne à 8,99 τ .

Pour le composé XIII correspondant en série α on attribue de la même façon les signaux 9,20, 9,00 et 8,87 τ aux méthyles 23, 24 et 25.

I	9,19 τ	23
	8,99 τ	
	8,86 τ	25

XIII	9,20 τ	23
	9,00 τ	24
	8,87 τ	25

- Composé II X = OAc

9,12 τ	
9,12 τ	23, 24 et 25
8,85 τ	

Le groupement acétate est en position équatoriale il ne doit pas modifier le signal du méthyle 25, auquel on attribue la même valeur qu'au composé I, 8,85 τ . Les méthyles 23 et 24 résonnent à 9,12 τ , on retrouve ces glissements chimiques pour les méthyles 23 et 24 des triterpènes ayant un acétate en 3, dans la série du lupane (102),

de l'euphane (106), de la bétuline (105) et dans la série oléanénique (110).

Pour le composé XIV correspondant en série α on attribue de la même façon les signaux 9,11, 9,11 et 8,85 τ aux méthyles 23, 24 et 25.

II	9,12 τ	23
	9,12 τ	24
	8,85 τ	25

XIV	9,11 τ	23
	9,11 τ	24
	8,85 τ	25

- Composé III.

9,10 τ	
9,05 τ	23, 24 et 25
8,87 τ	

Le méthyle 23 est déblindé par la double liaison 2-3, nous lui attribuerons le signal à 8,87 τ . Les deux autres signaux à 9,10 τ et 9,05 τ correspondent aux méthyles 24 et 25. La déformation du cycle introduite par la double liaison (117) entraine une diminution de l'intéraction 1-3 des méthyles 24 et 25 d'où des signaux observés à des champs plus élevés que pour le composé I. Nous ne différencierons pas le méthyle 24 du méthyle 25.

Une attribution analogue a été faite pour le composé XV en série α.

III	8,87 τ	23
	9,10 τ	24,25
	9,05 τ	

XV	8,76 τ	23
	9,02 τ	24, 25
	9,08 τ	

Ces trois signaux pour les méthyles 23, 24 et 25 se retrouve en série β pour les composés IX et X, et en série α pour les composés XXI et XXII. Nous n'avons pas pu expliquer la différence de 0,1 τ pour le méthyle 23 provoquée par le changement de série.

Les protons vinyliques en 2 et 3 donnent un signal à 4,60 τ en série β et à 4,61 τ en série α.

- Composé IV

8,96 τ	
8,90 τ	23, 24 et 25
8,90 τ	

L'époxyde étant α, le signal du méthyle 25 ne sera pas perturbé, nous lui avons attribué la valeur 8,90 τ elle est légèrement supérieure à la valeur correspondante pour pour le composé I, ceci peut être dû à la déformation du cycle A apportée par l'époxyde qui diminue l'intéraction 1-3 des méthyles 24 et 25. La discussion n'a pas permis de distinguer le méthyle 23 du méthyle 24.

Pour le composé correspondant en série α XVI, les signaux observés sont pratiquement identiques à ceux de la série β.

IV	8,96 τ 8,90 τ	23, 24
	8,90 τ	25

XVI	8,97 τ 8,91 τ	23, 24
	8,91 τ	25

- Composé V

Les signaux à 9,03 τ et 8,22 τ sont attribuables aux méthyles du cycle A. Le signal à 8,22 τ ne peut être attribué qu'à un méthyle sur double liaison (44). Le méthyle 25 résonne donc à 9,03 τ , ce déplacement du glissement chimique vers les champs forts est dû, comme pour les composés précédents, à la disparition de l'intéraction 1-3 des méthyles 24 et 25.

En série α on attribue de la même façon le signal à 8,22 τ au méthyle sur la double liaison et le signal à 8,98 τ au méthyle 25.

Les protons du méthène résonnent à 5,20 τ sous forme d'un pic unique.

- Composé VI

8,94 τ 8,89 τ 8,73 τ	23, 24 et 25

Si le cycle A a une conformation chaise il n'y a aucun méthyle blindé (fig. a), mais si le cycle A a une conformation bateau, le méthyle 25 est dans le cone de blindage de la cétone (fig. b).
C'est cette remarque qui a été utilisé par J. LEVISALLES pour étudier la conformation du cycle A des céto-3 stéroïdes et des diméthyl-4,4 céto-3 stéroïdes (113).

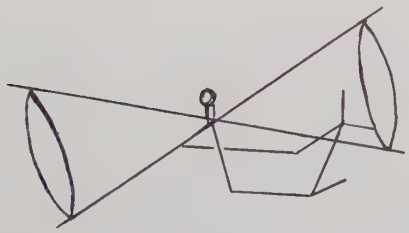


fig b

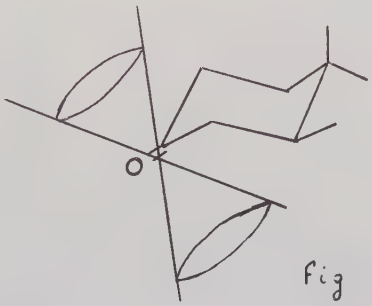


fig a

Aucun blindage n'est observé pour les méthyles du cycle A, on peut donc conclure à une conformation chaise pour le cycle A.
Parmi les déplacements chimiques des signaux des méthyles 23, 24 et 25, deux ont des valeurs comparables à celles observées dans la littérature pour les méthyles du cycle A des composés triterpéniques 3 oxo (102), (103), (110), ce sont les signaux à 8,94 τ et 8,89 τ nous les attribuerons aux méthyles 23 et 24.

Le méthyle 25 est toujours soumis au déblindage provoqué par la cétone conjuguée, et subit d'autre part un déblindage de 0,15 à 0,20 τ provoqué par la cétone en 3,

calculé à partir des composés triterpéniques 3 oxo des références précédemment citées, nous lui attribuerons le signal à 8,73 τ . En série stéroïdique l'introduction d'un groupement carbonyle en 3 apporte de même un déblindage du méthyle 19 de 0,24 τ (114).

De même, pour le composé XVIII en série α , les signaux à 8,90 τ sont attribués aux méthyles 23 et 24, le signal à 8,67 τ au méthyle 25.

série β VI	8,94 τ	23, 24
	8,89 τ	
	8,73 τ	25

série α XVIII	8,90 τ	23
	8,90 τ	24
	8,67 τ	25

5 - Composés VII ($Y = - \overset{O}{\overset{\|\|}{C}} - CHN_2$) et

VIII ($Y = - \overset{O}{\overset{\|\|}{C}} - CH_2OAC$)

Les spectres de ces deux composés ont été comparés au spectre du composé II, dont ils ne diffèrent que par la substitution en 20. On ne note que très peu de différence pour ces trois spectres seulement l'apparition d'un pic à 8,92 τ et l'abscence d'un pic à 8,86 τ pour le composé VII, ce signal sera attribué au méthyle 29 qui doit être le plus sensible aux variations de la substitution Y en 20. Les attributions des signaux aux autres méthyles sont effectuées sans ambiguité.

Les mêmes remarques sont valables pour les composée XIX et XX en série α .

	23	24	25	26	27	28	29
VII	9,13	9,11	8,86	8,63	8,83	9,19	8,92
VIII	9,13	9,13	8,85	8,62	8,85	9,20	8,88
XIX	9,12	9,12	8,83	8,66	8,77	9,30	8,87
XX	9,12	9,12	8,87	8,66	8,77	9,29	8,76

Remarques :

- le méthyle de l'acétate en 3 donne un signal à 7,96 τ celui de l'acétate en 11 un signal à 7,82 τ .

- le proton en α du groupe diazo ($-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-C\underline{H}\ N_2$) résonne à 4,54 τ . (4,55 τ en série α).

- le méthylène en α du groupement acétate ($-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-CH_2-OAc$) résonne à 5,14 τ (5,10 τ en série α).

6 - [illegible] IX Y = CH_2OH

Il ne diffère du composé III que par la substitution de la fonction ester par une fonction alcool primaire. Par comparaison de ces deux spectres nous pourrons attribuer facilement les déplacements chimiques des méthyles 23, 24, 25, 26 et 27. Le méthyle 28 résonne toujours au champ le plus fort 9,12 τ , valeur que l'on retrouve pour les composés où la substitution Y ne contient pas de carbonyle. Il reste la valeur 9,08 τ que l'on attribue au méthyle 29, signal que l'on retrouve pour le méthyle 29 du composé correspondant XXI en série α .

	23	24	25	26	27	28	29
IX	8,86	9,08	9,05	8,65	8,86	9,12	9,08
XXI	8,78	9,08	9,03	8,66	8,85	9,31	9,08

Remarque :

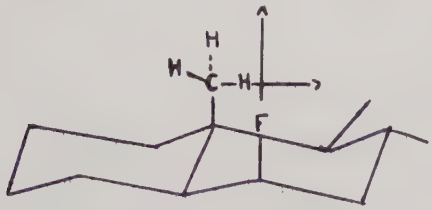
- le méthylène en α de la fonction alcool ($-C\underline{H}_2$ OH) résonne à 6,50 τ en série β et à 6,67 τ en série α .

7 - Composé X Y = CH_2F

Par comparaison de ce spectre avec les spectres des composés III et IX, ne différant que par la substitution Y, on identifie les glissements chimiques des méthyles 23, 24, 25, 26 et 27. Il reste deux valeurs 9,12 τ et 9,04 τ pour les méthyles 28 et 29, nous attribuerons le signal au champ le plus fort, 9,12 τ , au méthyle 28 et la valeur 9,04 τ au méthyle 29 le plus susceptible de varier avec la substitution Y.

Un fluor porté par un carbone du cycle peut donner des couplages à longue distance avec des méthyles angulaires distants de 5 liaisons ou plus, quand le vecteur dirigé suivant la liaison C-F, ayant pour origine l'atome de carbone coupe un vecteur tracé suivant une liaison C-H du méthyle angulaire dans la direction du proton ayant pour origine le carbone du méthyle (118). Pour le composé X le fluor est sur une chaine latérale, il y a libre rotation donc pas de couplage. Il peut y

avoir couplage dans quelques cas exceptionnel où la



vitesse de rotation de la chaine fluorée étant suffisamment lente, des positions stériques relatives du fluor et du méthyle deviennent privilégiées. Dans le cas du composé X on n'observe aucun méthyle dédoublé.

En série α on identifie facilement les méthyles du composé XXII, excepté le 29. Les pics à 9,02 et 9,06 τ sont de surfaces approximativement égales, comme ils sont rapprochés l'intégration donne pour l'ensemble des deux pics, trois méthyles, tous les signaux ayant été identifiés le méthyle 29 résonne soit à 9,02 τ soit à 9,06 τ ou bien il est dédoublé, ce qui parait le plus probable d'après le spectre, mais que l'on peut difficilement expliquer car la chaine fluorée n'est pas plus gênée dans sa libre rotation que dans le composé X.

	23	24	25	26	27	28	29
X	8,84	9,09	9,04	8,63	8,84	9,12	9,04
XXII	8,75	9,06	9,02	8,63	8,82	9,28	9,02 9,06

8 - Identification des méthyles des triols XI, XII, XXIII, XXIV

Cette identification est délicate car la molécule a subi des changements en deux points différents, notamment la cétone conjuguée qui était présente dans tous les autres spectres a été remplacée par un alcool allylique.

Examinons dans chaque série les déplacements chimiques qui varient par passage du triol équatorial au triol axial.

	OH éq.	OH ax.	
série β	9,18	9,13	-5
	9,01	9,05	+4

	OH éq.	OH ax.	
série α	9,18	9,13	-5
	9,01	9,07	+6

On remarque que deux méthyles seulement sont affectés par le passage de l'alcool équatorial à l'alcool axial et les variations sont du même ordre de grandeur dans les deux séries. On peut attribuer ces valeurs au gem diméthyl susceptible d'avoir été influencé par le passage de l'alcool équatorial à l'alcool axial. Ces déplacements chimiques des méthyles 23 et 24 pour les triols avec l'alcool équatorial correspondent bien aux valeurs de ces

mêmes méthyles du composé I ayant un cycle A identique, la valeur 9,18 τ est attribuée au méthyle 23, la valeur 9,01 τ au méthyle 24.

Pour ces quatre triols on remarque qu'il y a un méthyle très déblindé, 8,56 τ en série β , 8,60 τ en série α , on peut l'attribuer au méthyle 26 déblindé par la double liaison 12-13.

Le méthyle 28 est toujours le plus libre il n'est soumis à aucune intéraction, on lui attribuera le signal correspondant au champ le plus fort : 9,14 τ en série β , 9,32 τ en série α .

Le signal du méthyle 29 sera attribué par comparaison de ces spectres aux spectres des composés IX et XXI. La substitution Y étant la même pour ces six composés, le signal du méthyle 29 doit être sensiblement le même, on lui attribuera la valeur 9,10 ± 0,1 τ .

Au méthyle 27, déblindé par la double liaison, on attribuera la valeur 8,77 τ pour les triols de la série 18 β et les valeurs 8,73 τ et 8,75 τ pour les triols XXIII et XXIV en série 18 α .

Il reste la valeur 8,90 τ pour le méthyle 25, ce méthyle est peu influencé par le passage de l'alcool équatorial à l'alcool axial, ce qui est en accord avec les résultats obtenus en série stéroidique (114), l'incrément apporté par l'introduction d'un alcool en 3 sur le méthyle 19 des stéroïdes est de :

3 β OH 0

3 α OH 0,003

	23	24	25	26	27	28	29
XI	9,18	9,01	8,90	8,60	8,77	9,14	9,10
XII	9,13	9,05	8,88	8,59	8,77	9,13	9,10
XXIII	9,13	9,01	8,90	8,56	8,73	9,32	9,10
XXIV	9,13	9,07	8,90	8,55	8,75	9,32	9,11

Remarque concernant le méthyle 27

Pour les produits où la fonction ester est présente, I, II, III, IV, V, VI le méthyle 27 donne un signal à 8,86 τ en série β et à 8,77 τ environ en série α, alors que pour les produits IX, X, XI, XII, où la fonction ester a été substituée par une autre fonction, les valeurs du glissement chimique du méthyle 27 sont conservées par passage de la série β à la série α . Il semble donc que le glissement chimique du méthyle 27 soit lié à la substitution Y. Le méthyle 27 est déblindé par la cétone conjuguée dans les deux séries : si on examine les modèles Dreiding, on constate que pour la série β le méthyle 27, bien que loin, est dans le cône de blindage du carbonyle de l'ester, ce qui expliquerait son signal à un champ plus fort qu'en série α . Cette discussion est valable pour les composés VII et VIII où il y a un carbonyle sur le carbone 30. Pour les spectres où il n'y a

TABLEAU III _ série β

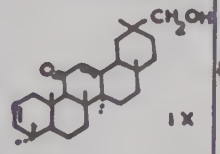
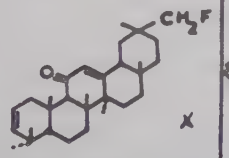
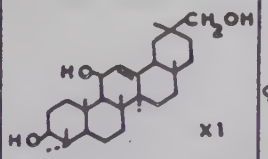
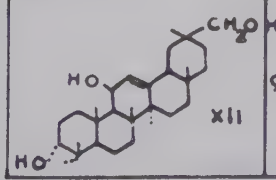
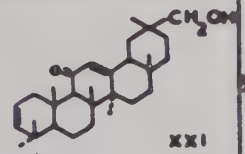
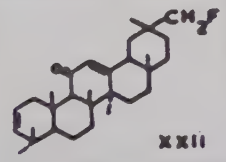
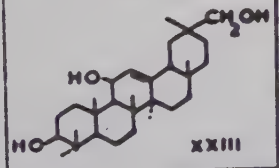
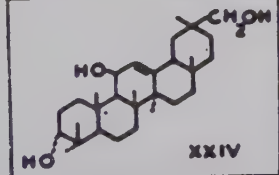
COMPOSES	23	24	25	26	27	28	29	31	32	33	12	DIVERS
X = OH Y = $CO_2Me_{(31)}$ I	9,19	8,99	8,86	8,63	8,86	9,19	8,86	6,30		-	4,33	
X = OAc (32) Y = $CO_2Me_{(31)}$ II	9,12	9,12	8,86	8,65	8,86	9,20	8,86	6,30	7,96		4,33	
III Y = $CO_2Me_{(31)}$	8,87	9,10 9,05		8,65	8,87	9,19	8,83	6,30			4,29	H H 4,61
IV Y = $CO_2Me_{(31)}$	8,96 8,90		8,90	8,67	8,85	9,20	8,84	6,30			4,29	
V Y = $CO_2Me_{(31)}$	8,22		9,03	8,64	8,89	9,17	8,85	6,30			4,28	H H 5,20
X = >C=O Y = $CO_2Me_{(31)}$ VI	8,89 8,94		8,73	8,62	8,83	9,19	8,86	6,30			4,30	
X: OAc (32) Y: $-COCHN_2$ VII	9,13	9,11	8,86	8,63	8,83	9,19	8,92		7,97		4,32	$-C\underline{H}N_2$ 4,54
X = OAc (32) Y = $COCH_2OAc_{(33)}$ VIII	9,13	9,13	8,85	8,62	8,85	9,20	8,88		7,96	7,82	4,29	$-C\underline{H}_2OAc$ 5,14
 IX	8,86	9,05 9,08		8,65	8,86	9,12	9,08				4,36	$-C\underline{H}_2OH$ 6,50
 X	8,84	9,04 9,09		8,63	8,84	9,12	9,04				4,36	$-C\underline{H}_2F$ doublet 5,71 J = 49 Hz
 XI	9,18	9,01	8,90	8,60	8,77	9,14	9,10				doub. 4,70 J = 4 Hz	$-C\underline{H}_2OH$ 6,49
 XII	9,13	9,05	8,88	8,59	8,77	9,13	9,10				doub. 4,68 J = 4 Hz	$-C\underline{H}_2OH$ 6,47

TABLEAU IV – série α

COMPOSES	23	24	25	26	27	28	29	31	32	33	12	DIVERS
X : OH Y : CO_2Me (31) XIII	9,20	9,00	8,87	8,66	8,79	9,29	8,81	6,30			4,43 J:1,5Hz	
X : OAc (32) Y : CO_2H XIV	9,11	9,11	8,85	8,65	8,77	9,26	8,73		7,96		4,36 J:1,5Hz	
 Y : CO_2Me (31) XV	8,76	9,08 9,02		8,68	8,76	9,27	8,83	6,30			4,37 J:1,5Hz	4,60
 Y : CO_2Me (31) XVI	8,97 8,91		8,91	8,70	8,80	9,30	8,80	6,30			4,41 J:1,5Hz	
 Y : CO_2Me (31) XVII	8,22		8,98	8,67	8,78	9,27	8,87	6,30			4,37 J:1,5Hz	5,17
X : >C=O Y : CO_2Me (31) XVIII	8,90 8,90		8,67	8,67	8,79	9,28	8,82	6,30			4,41 J:1,5Hz	
X : OAc (32) Y : $COCHN_2$ XIX	9,12	9,12	8,83	8,66	8,77	9,30	8,87		7,96		4,42 J:1,5Hz	$-C\underline{H}N_2$ 4,55
X : OAc (32) Y : $-COCH_2OAc$ (33) XX	9,12	9,12	8,87	8,66	8,77	9,29	8,76		7,96	7,84	4,42 J:1,5Hz	$-CO-C\underline{H}_2OAc$ 5,10
 XXI	8,78	9,03 9,08		8,66	8,85	9,31	9,08				4,41 J:1,5Hz	$-C\underline{H}_2OH$ 6,67
 XXII	8,75	9,02 9,06		8,63	8,82	9,28	9,02 ou 9,06				4,41 J:1,5Hz	$-C\underline{H}_2F$ doublet 5,92 J:49 Hz
 XXIII	9,18	9,01	8,90	8,56	8,73	9,32	9,10				4,70 J:6Hz	$-C\underline{H}_2OH$ 6,70
 XXIV	9,13	9,07	8,90	8,55	8,75	9,32	9,11				4,70 J:6Hz	$-C\underline{H}_2OH$ 6,70

plus de carbonyle en 30 mais un alcool primaire, on constate que le méthyle 27 résonne à des champs sensiblement égaux dans les deux séries. Les résultats de l'interprétation des spectres de ces 24 composés sont résumés dans les tableaux III et IV.

Conclusion.

L'activité pharmacodynamique des produits nouveaux, préparés au cours de ce travail, a été étudiée dans les laboratoires Clin-Byla.

Trois produits ont montré une activité anti ulcéreuse, l'acide glycyrrhétique 18 β manifestant lui-même une certaine activité ; les essais ont été effectués sur l'ulcère expérimental à la Réserpine chez le rat.

Trois produits ont montré, par voie locale, une légère activité antiinflammatoire, les autres produits sont, soit inactifs, soit pro-inflammatoires.

En outre l'obtention de ces produits nous a permis d'effectuer une étude des spectres de résonance magnétique nucléaire, dans une série triterpénique qui n'avait pas encore été étudiée.

PARTIE EXPERIMENTALE

INDICATIONS GENERALES

- Les points de fusion ont été déterminés au microscope à plaque chauffante de KOFLER et ne sont pas corrigés.

- Les spectres I.R. ont été enregistrés soit sur un spectrophotomètre PERKIN-ELMER 221, soit sur un spectrophotomètre BECKMAN I.R. 8.

- Les spectres R.M.N. ont été déterminés au moyen d'un appareil VARIAN A 60 opérant à une fréquence de 60 Mc/s.

- Les spectres U.V. ont été enregistrés sur un spectrophotomètre UNICAM S.P. 800.

CHAPITRE I

L'acide glycyrrhétique 18β utilisé a été fourni par la Réglisserie ZAN.

- P.F. : 285°
- $[\alpha]_D^{25°}$ = + 176° dans le dioxanne
- spectre I.R. ($CHCl_3$) : bandes à 1720 cm^{-1} (ν c=o acide)
  1655 cm^{-1} (ν c=o conj.)
- spectre U.V. (éthanol) : λ max = 249 mμ (ε = 11000)

La plupart des réactions seront effectuées à partir de l'ester méthylique, car à partir de l'acide nous sommes arrêtés par des problèmes de solubilité et de purification.

Glycyrrhétate de méthyle 18β .

On ajoute une solution de diazométhane dans l'éther à une solution de 1 g d'acide glycyrrhétique 18β dans 100 ml de méthanol, jusqu'à ce que la couleur jaune persiste. Après une heure d'agitation à température ambiante, on chasse les solvants. L'ester est purifié par chromatographie sur colonne de silice, élution au mélange benzène-éther (60:40). Il arrive quelquefois que l'acide utilisé contienne un peu d'acétate, à ce moment là, on élue au mélange benzène-éther (80:20), l'acétoxy-3 glycyrrhétate de méthyle 18β .

- P.F. : 252°
- spectre I.R. ($CHCl_3$) : bandes à 1725 cm^{-1} (ν c=o ester)
  1655 cm^{-1} (ν c=o conj.)
  1150 et 1190 cm^{-1} (ν c-o)
- spectre U.V. (éthanol) : λmax = 2490 Å (ε = 11000)
- spectre R.M.N. ($CDCl_3$) : -le proton vinylique en 12 donne un pic à 4,33 τ .
  -signaux des méthyles : cf. partie théorique chapitre VI.

Acide 18 α glycyrrhétique.

a) en milieu basique :

1,1 g d'acide glycyrrhétique 18 β sont ajoutés à 30 ml de propanol, contenant 3 g de potasse. Le mélange est porté à reflux 24 h, puis versé dans l'eau froide. On acidifie jusqu'à pH 4, le produit précipite. Le précipité, lavé et séché, est recristallisé dans le méthanol. On obtient 550 mg d'acide 18 α glycyrrhétique pur.

- Rdt. = 50 %
- P.F. = 334-335°
- $[\alpha]_D^{25}$ = + 122° dans le dioxanne.
- spectre U.V. (éthanol) : λ max = 2440 Å (ε = 10600)
- spectre R.M.N. : produit peu soluble dans le deutériochloroforme ; le spectre sera pris sur l'ester méthylique.

b) en milieu acide :

3 g d'acide glycyrrhétique 18 β sont portés à reflux 3 h. dans 90 ml d'acide acétique cristallisable,

contenant 30 ml d'acide chlorhydrique concentré. Le mélange est ensuite versé dans l'eau, l'acide précipite. Le précipité est recueilli, lavé plusieurs fois à l'eau et séché. A ce précipité, solubilisé dans l'éther, on ajoute une solution éthérée de diazométhane jusqu'à ce que la coloration jaune persiste. Après une heure d'agitation, le diazométhane en excès et les solvants sont évaporés. Le produit obtenu, chromatographié sur colonne de silice permet de séparer les substances II, III et IV.

- étude spectrale : cf. partie théorique chapitre I.
- analyse :

II $C_{31}H_{46}O_3$	Calc. %	C 79,78	H 9,94	O 10,29
	Tr.	79,13	9,79	10,31
III $C_{33}H_{50}O_5$	Calc. %	C 75,24	H 9,57	O 15,19
	Tr.	74,83	9,31	14,45
IV $C_{31}H_{48}O_4$	Calc. %	C 76,81	H 9,98	O 13,20
	Tr.	76,35	9,75	13,82

<u>Glycyrrhétate de méthyle 18 α</u> .

Même mode opératoire que pour le glycyrrhétate de méthyle 18 β .

- P.F. = 267-268°.
- spectre I.R. ($CHCl_3$) : bandes à 1720 et 1655 cm^{-1} (νc=o)
  1240 cm^{-1} (νc-o)
- spectre U.V. (éthanol) : λ max = 2440 Å (ε = 10600)

- spectre R.M.N. ($CDCl_3$) :-le proton vinylique en 12 donne un doublet à 4,43 τ , J=1,5 Hz

  -signaux des méthyles : cf. partie théorique chapitre VI.

CHAPITRE II

A - Série 18 β

Isomères éthyléniques VII et VIII

16 g de chlorure de p toluène sulfonyle dans 40 ml de pyridine anhydre sont ajoutés à 8 g de glycyrrhétate de méthyle dans 100 ml de pyridine anhydre. Après 24 h à 0°, le mélange est versé dans l'eau glacée, le tosylate VI précipite (9 g).

- P.F. = 157° déc.
- spectre I.R. (CCl_4) : bandes à 1175 et 1188 cm^{-1}.

9 g de tosylate, solubilisés dans le minimum de benzène, sont versés sur une colonne d'alumine d'activité I selon BROCKMANN, abandonnés une nuit et élués au benzène. Le produit élué est un mélange d'isomères éthyléniques VII et VIII, que l'on sépare par chromatographie sur colonne de silice au nitrate d'argent *.
Les deux produits sont élués au mélange benzène-éther (90:10).

VII (5g) - P.F. = 210-214°
- spectre I.R. (CCl_4) : bande à 3010 cm^{-1}

(*) Préparation de la silice : Incorporer une solution de nitrate d'argent (10 % du poids de la silice) dans le minimum d'eau à la silice, bien agiter pour rendre homogène et faire sécher à 100° 5 h.

- spectre R.M.N. ($CDCl_3$) :- pic à 4,29 τ (proton vinylique en 12)
  - pic à 4,61 τ (proton vinylique en 2 et 3).
  - signaux des méthyles : cf. partie théorique chapitre VI.

VIII (1g) - spectre I.R. (CCl_4) : bandes à 3085 et 880 cm^{-1} caractéristiques du méthène.

- spectre R.M.N. ($CDCl_3$) :- pic à 4,28 τ (proton vinylique en 12)
  - pic à 5,20 τ (proton méthéniques)
  - signaux des méthyles: cf. partie théorique chapitre VI.

<u>Préparation de VII par déshydratation par $POCl_3$.</u>

3 ml de $POCl_3$, fraîchement distillé, sont ajoutés goutte à goutte à 1 g de glycyrrhétate de méthyle 18β dissous dans 20 ml de pyridine anhydre. On chauffe à 100° 1 h. puis on laisse refroidir à température ambiante. Le $POCl_3$ en excès est alors décomposé par de l'eau, ajoutée goutte à goutte, en refroidissant à 0° et sous bonne agitation. Le mélange est ensuite versé dans 500 ml d'eau et extrait à l'éther. La solution éthérée est lavée à l'acide chlorhydrique dilué pour éliminer la pyridine, puis avec une solution de bicarbonate de sodium, puis à l'eau. On sèche sur sulfate de sodium. Le produit est purifié par chroma-

tographie sur colonne de silice, par élution au mélange benzène-éther (80:20) on obtient 600 ml de VII pur.

- Caractéristiques physiques : voir préparation précédente.

Epoxyde 2,3 α IX.

A 800 mg d'oléfine VIII dans 80 ml d'éther anhydre, on ajoute une solution d'acide monoperphtalique dans l'éther de manière à avoir un excès d'environ 15 % de peracide. L'époxydation est terminée au bout de 15 jours à 20°. L'époxyde a précipité sous forme d'aiguilles. La solution éthérée est lavée avec une solution de bicarbonate de sodium, puis à l'eau jusqu'à neutralité. APrès recristallisation dans l'éther on obtient 500 mg d'époxyde.

- P.F. = 276-278°
- $[\alpha]_D^{29}$ = + 340° dans le dioxanne
- spectre I.R. ($CHCl_3$) : bande époxyde à 820 cm^{-1}
- spectre R.M.N. ($CDCl_3$) :-pic à 4,29 τ (proton vinylique en 12).

  -doublet à 7,18 τ, J = 4 Hz
  -massif à 6,80 τ
  } proton 2 et 3

Triol X.

1 g d'époxyde IX sont réduits par 500 mg d'hydrure d'aluminium lithium dans 500 ml d'éther. L'époxyde étant peu soluble dans l'éther on l'introduit dans la cartouche d'un "soxhlet". Après 48 h d'extraction l'épo-

xyde est solubilisé et réduit. L'hydrure en excès est décomposé par de l'eau. On extrait à l'éther, on sèche sur sulfate de sodium. Le produit brut présente en chromatographie sur plaque de silice un produit important qui migre légèrement plus que le triol XII pris comme référence. Il est purifié par chromatographie sur colonne d'alumine d'activité III selon BROCKMANN, élution au mélange benzène-éther (75:25).

- Rdt. = 40 %
- P.F. = 206-210°
- spectre I.R. ($CHCl_3$) : voir partie théorique chap. II.
- spectre R.M.N. ($CDCl_3$ solution saturée) : voir partie théorique chap. II et VI.

Triol XII.

1 g de glycyrrhétate de méthyle 18 β sont réduits par 500 mg d'$AlLiH_4$ dans 500 ml d'éther anhydre, à reflux pendant 12 heures. L'excès d'hydrure est décomposé par l'eau. Le produit est extrait avec au minimum un litre d'éther et séché sur sulfate. La purification est effectuée par chromatographie sur colonne d'alumine d'activité III : au benzène on élue quelquefois un mélange de diènes 11-13 et 9-12 dûs à la déshydratation de l'alcool allylique, la quantité de diènes obtenue est très variables suivant les expériences ; le triol XII est élué au mélange, benzène-éther (80-20).

- Rdt. = 60 %.

- P.F. = 263-265°
- spectre I.R. ($CHCl_3$) : voir partie théorique chap. II.
- spectre R.M.N. ($CDCl_3$, solution saturée) : voir partie théorique chap. II et VI.

Acétate XXXII.

1,3 g d'époxyde 2,3 α IX, sont chauffés avec 15 ml d'acide acétique cristallisable pendant 2 h à 90-100°. L'acide acétique est ensuite évaporé sous vide. L'acétate est purifié par chromatographie sur colonne d'alumine . On isole un mélange de deux acétates isomères.

- spectre I.R. ($CHCl_3$) : bande intense à 1245 cm^{-1}.
- spectre R.M.N. ($CDCl_3$) :-pic à 7,91 τ et 7,96 τ (acétates)
  -pic à 4,32 τ (proton vinylique en 12).

Mésylate XXIII

A 570 mg de monoacétate XXII dans 7 ml de pyridine refroidis à 0°, on ajoute 1 g de chlorure de méthanesulfonyle. Après 2 h ½ d'agitation à température ambiante on verse dans l'eau glacée. Le produit est extrait à l'éther. La solution éthérée est lavée à l'acide chlorhydrique dilué, puis avec une solution de bicarbonate de sodium et à l'eau jusqu'à neutralité, elle est séchée sur sulfate de sodium. Le produit pur en chromatographie sur plaque de silice est utilisé brut (550 mg).

- spectre I.R. ($CHCl_3$) : bande acétate à 1245 cm^{-1}
  bande mésylate à 1170 cm^{-1}.

- spectre R.M.N. ($CDCl_3$) :-pic à 4,32 τ (proton vinylique en 12).
  - pic à 7,91 et 7,96 τ (acétates)
  - pic à 6,90 et 7,00 τ (mésylates)

Epoxyde 2,3 β XXXIV.

On verse goutte à goutte et en agitant une solution de 550 mg de mésylate XXIII dans 20 ml de méthanol, dans une solution bouillante de 800 mg de potasse dans 25 ml de méthanol. On maintient le reflux pendant 10 minutes, un produit précipite. Après avoir évaporé le méthanol, le résidu est repris par 300 ml d'éther, lavé à l'eau jusqu'à neutralité ét séché sur sulfate de sodium. Le produit est pur en chromatographie sur plaque de silice, mais contient en fait environ 30 % d'époxyde 2,3 α (cf. partie théorique).

- spectre I.R. ($CHCl_3$) : bande à 1655 cm^{-1} (ν c=o ester)
  1725 cm^{-1} (ν c=o conj.)
  820 cm^{-1} (époxyde β)
  830 cm^{-1} (époxyde α).
- spectre R.M.N. ($CDCl_3$) :-pic à 4,29 τ (proton vinylique en 12).
  - doublet à 7,18 τ , J = 4 Hz
  - massif à 6,80 τ

  } protonen 2 et 3

- Analyse : $C_{31}H_{46}O_4$ Calc. % C 77,13 H 9,61 O 13,26
  Tr. 77,15 9,43 13,33

Ouverture de ce mélange d'époxyde par $AlLiH_4$.

300 mg d'époxyde sont réduits par 300 mg d'$AlLiH_4$ dans 150 ml d'éther, à reflux pendant 48 h. L'hydrure en excès est décomposé par l'eau. On extrait à l'éther et on sèche sur sulfate de sodium. Une chromatographie sur colonne d'alumine permet de séparer deux triols, élués au même solvant : benzène-éther (90:10)

- le premier triol élué est le triol X (3 α OH axial)
- le deuxième triol élué est le triol XII (3 β OH équatorial)

B - Série 18 α

Même mode opératoire que pour la série β.

Isomères éthyléniques VII et VIII.

VII - Rdt = 50 %

- P.F. = 210-212°
- spectre I.R. (CCl_4) : bande à 3010 cm^{-1}
- spectre R.M.N. ($CDCl_3$) :
  - doublet à 4,37 τ , J=1,5Hz (proton vinylique en 12).
  - massif à 4,60 τ (protons vinyliques en 2 et 3).
  - signaux des méthyles : cf. partie théorique chap. VI.

VIII - Rdt. = 20 %

- P.F. = 228-230°

- spectre I.R. (CCl_4) : bandes à 3085 et 880 cm^{-1} caractéristiques du méthène.
- spectre R.M.N. ($CDCl_3$) :-doublet à 4,36 τ , J=1,5Hz (proton vinylique en 12).
  - pic à 5,17 τ (protons méthèniques)
  - signaux des méthyles : cf. partie théorique chap. VI.

Epoxyde 2,3 α IX.

- Rdt. = 60 %
- P.F. = 240°
- $[\alpha]_D^{26}$ = + 201° dans le dioxanne
- spectre I.R. ($CHCl_3$) : bande époxyde à 820 cm^{-1}.
- spectre R.M.N. ($CDCl_3$) :-doublet à 4,41 τ (proton vinylique en 12).

  -doublet à 7,18 τ , J = 4 Hz
  -massif à 6,80 τ
  } protons en 2 et 3

Triol X.

- Rdt. = 40 %.
- P.F. = 180°
- spectre I.R. ($CHCl_3$) : voir partie théorique chapitre II
- spectre R.M.N. ($CDCl_3$) : voir partie théorique chapitre II et VI.

CHAPITRE III

FLUORHYDRINE.

A - Fluorhydrine II série β

10 ml de solution de HF à 70 % sont ajoutés à une solution de 500 mg d'époxyde 2,3 α dans 35 ml de benzène, le tout dans un ballon en polyéthylène; après 2 h d'agitation à température ambiante ce mélange est versé dans un bécher contenant une solution de carbonate de sodium. Il est ensuite extrait à l'éther, la solution éthérée est lavée à l'eau jusqu'à neutralité et séchée sur sulfate de sodium. On obtient ainsi 400 mg de produit brut qui, chromatographié sur colonne de silice, donne 280 mg de fluorhydrine pure éluée au mélange benzène-éther (80:20).

- P.F. = 115-118°
- $[\alpha]_D^{26}$ = + 270° dans le dioxanne
- spectre I.R. (CCl_4) : bande à 3620 cm^{-1} (ν OH axial)
  1730 cm^{-1} (ν c=o ester)
  1660 cm^{-1} (ν c=o conj.)
  1155 cm^{-1} (ν c-o ester)
- spectre R.M.N. ($CDCl_3$) :
  - pic à 4,30 τ (proton vinylique en 12)
  - 2 quartets centrés à 4,92 τ et 5,73 τ
    J_{FH} = 49 Hz (proton en α du fluor)
  - signaux des méthyles :

9,18 τ , 9,00 τ , 8,96 τ , 8,87 τ ,
8,84 τ , 8,67 τ , 8,63 τ .

- Spectre R.M.N. du fluor (dans $CDCl_3$ avec ΦCF_3 comme référence interne) : massif à Φ = 117,2 p.p.m.

B - Fluorhydrine II série α

a) même mode opératoire que pour la série β.

Rdt. = 60 %.

b) Ouverture par HF anhydre

500 mg d'époxyde 2,3 α sont mis en solution dans un mélange de 5 ml de chloroforme et de 2,5 ml de THF, dans un ballon en polyéthylène équipé d'un agitateur en polyéthylène et refroidi à -60° dans un bain acétone-neige carbonique. 2 ml de HF anhydre liquide sont ajoutés goutte à goutte à l'aide d'une pipette en pdyéthylène. Après 10 minutes le bain acétone-neige carbonique est remplacé par un bain glace-sel et la réaction abandonnée 4 h. Le mélange est ensuite versé dans un bécher en polyéthylène contenant 50 ml de chloroforme et 50 ml d'eau glacée. HF est ensuite neutralisé par addition lente de carbonate de sodium solide. La solution chloroformique est décantée, lavée deux fois à l'eau, séchée, et évaporée à sec. La fluorhydrine est purifiée par chromatographie sur florisil, élution benzène-éther (90:10). Le rendement n'est que de 20 %.

- P.F. = 115°

- $[\alpha]_D^{26}$ = + 185° dans le dioxanne.
- spectre I.R. (CCl_4) : bande à 3620 cm^{-1} (ν OH axial)
- spectre R.M.N. ($CDCl_3$) : - doublet à 4,42 τ, J = 1,5 Hz (proton vinylique en 12)

  - 2 quartets centrés à 4,92et 5,73 τ, $^2J_{FH}$=49Hz

  - Signaux des méthyles : 9,28 τ, 9,00 τ, 8,96 τ, 8,81 τ, 8,77 τ, 8,65 τ, 8,62 τ.
- spectre R.M.N. du fluor (dans $CDCl_3$ avec ΦCF_3 comme référence interne) : massif à Φ = 117,1 p.p.m.

FLUORURE VIII

A Série β

Diol V

8 g de IV (voir préparation composé VII, chapitre II) dissous dans le minimum de benzène (10 ml) sont réduits par 3 g d'$AlLiH_4$ dans 300 ml d'éther anhydre. Après 24 h de chauffage à reflux le mélange est décomposé par l'eau et extrait à l'éther. On obtient 7 g de diol V que l'on utilise brut.

- spectre I.R. ($CHCl_3$) : bande à 3620 cm^{-1} (ν OH libre)
  3460 cm^{-1} (ν OH lié)

Alcool VI

6 g de V dissous dans 600 ml d'éther anhydre sont agités 24 h à température ambiante avec 60 g de MnO_2. Le

MnO_2 est ensuite filtré et bien lavé à l'éther. La solution éthérée est séchée sur sulfate de sodium et évaporée à sec. On obtient 4,5 g de produit oxydé, purifié par chromatographie sur colonne d'alumine, élution au mélange benzène-éther (70:30)

- Rdt = 50 %
- P.F. = 122-126°
- spectre I.R. (CCl_4) : - bande à 3630 cm^{-1} (ν OH)
  - bande à 1660 cm^{-1} (ν c=o conj.)
- spectre R.M.N. ($CDCl_3$) : - pic à 4,38 τ (proton vinylique en 12)
  - massif à 4,62 τ (protons en 2 et 3)
  - pic à 6,50 τ (protons en α de OH, $-C\underline{H}_2-OH$)
  - signaux des méthyles : cf. partie théorique chap. VI).

<u>Tosylate VIIa</u>

5 g de chlorure de para toluène sulfonyle sont ajoutés à une solution de 2,5 g d'alcool VI dans 50 ml de pyridine, refroidie à 0°. Après 24 h d'agitation à 0° le mélange est versé dans de l'eau glacée, et extrait à l'éther. La solution éthérée est lavée à l'acide chlorhydrique dilué, puis avec une solution de bicarbonate de sodium et enfin à l'eau. On obtient 3 g de tosylate pur en chromatographie sur couches minces de silice.

- Rdt. = 95 %
- P.F. = 90° dec.

- spectre I.R. (CCl_4) : bande tosylate à 1175 et 1188 cm^{-1}

Mésylate VIIb

1 ml de chlorure de méthanesulfonyle sont ajoutés à 500 mg d'alcool VI dans 20 ml de pyridine. Après 2 h d'agitation à température ambiante le mélange est versé dans de l'eau glacée et extrait à l'éther. La solution éthérée est lavée à l'acide chlorhydrique dilué puis avec une solution de bicarbonate de sodium et enfin à l'eau jusqu'à neutralité. On obtient 500 mg de mésylate, pur en chromatographie sur couches minces de silice.

- Rdt. = 95 %
- spectre I.R. (CCl_4) : bande à 1175 cm^{-1}

Fluorure VIII

a) Substitution du tosylate VIIa. série β

4 g de KF anhydre sont ajoutés à 1,3 g de tosylate dans 100 ml de diéthylène glycol sous atmosphère d'azote. Chauffer 6 h à 130-140°. Laisser refroidir à température ambiante. Ajouter alors 80 ml de dioxanne et 4 g de potasse dans 50 ml d'eau. Extraire au benzène et laver à l'eau. On obtient 1,1 g de produit brut huileux présentant en chromatographie sur plaque de silice un reste de tosylate et deux produits beaucoup moins polaire que le tosylate. Une chromatographie sur colonne de florisil permet de les séparer :

- élution au mélange éther de pétrole-benzène (20:80) :
  500 mg d'un produit d'élimination du tosylate non identifié ne présentant pas de fluor à l'analyse.

- élution au mélange benzène-éther (90:10) : 80 mg de produit fluoré VIII contenant 50 % du produit fluoré correspondant de la série α .

- Rdt. = 8 %
- Analyse : $C_{30}H_{45}OF$ Calculé % F 4,30
  Trouvé 4,03
- spectre I.R. (CCl_4) : bande à 3010 cm^{-1}
  bande à 1660 cm^{-1} (ν c=o conj.)
- spectre R.M.N. ($CDCl_3$) : - pic à 4,36 τ (proton vinylique en 12 série)
  - doublet à 4,40 τ (proton vinylique en 2et3)
  - doublet à 5,69 τ $2J_{FH}$ = 49 Hz ($-C\underline{H}_2F$ série β)
  - doublet à 5,92 τ $2J_{FH}$ = 49 Hz ($C\underline{H}_2F$ série α)
- spectre R.M.N. du fluor ($CDCl_3$ avec ΦCF_3 pris comme référence interne : - triplet à Φ = 168 p.p.m. $2J_{FH}$ = 49 Hz (F série β)
  - triplet à Φ = 162,9 p.p.m. $2J_{FH}$=49 Hz (F série α)

b) <u>Substitution du mésylate VIIb</u>

Même mode opératoire que pour l'action de KF sur le tosylate mais chauffer seulement 1 h à 160°, cette

température de 160° étant nécessaire pour obtenir un milieu homogène.

Le rendement en produits fluorés est de 20 %, en produit d'élimination 40 %.
L'isomérisation est moins importante que dans la technique précédente, d'après l'intégration du spectre R.M.N. il y a 80 % de série β et 20 % de série α.

B Série α

Même mode opératoire que pour la série β pour les préparations du diol V , de l'alcool VI et du mésylate VIIb.

Alcool VI

- P.F. = 108-112°
- spectre I.R. : mêmes caractéristiques que pour le composé de la série β.
- spectre R.M.N. ($CDCl_3$) :
  - doublet à 4,40 τ , J = 1,5 Hz (proton vinylique en 12).
  - massif à 4,62 τ (protons vinyliques en 2 et 3)
  - pic à 6,67 τ (protons en α de OH, $-C\underline{H}_2OH$)
  - signaux des méthyles : cf. partie théorique chap. VI).

Mésylate VIIb

- spectre I.R. (CCl_4) : mêmes caractéristiques que pour le composé de la série β.

Fluorure VIII

Préparé uniquement par substitution du mésylate VIIb par KF dans le diéthylèneglycol, suivant la même technique que pour la série β .

- Rdt = 20 %
- P.F. = visqueux
- spectre I.R. (CCl_4) : mêmes caractéristiques que pour la série β .
- spectre R.M.N. ($CDCl_3$) : - doublet à 4,41 τ , J = 1,5 Hz (proton vinylique en 12)
  - massif à 4,60 τ (protons vinyliques en 2 et 3).
  - doublet à 5,92 τ , $^2J_{FH}$ = 49 Hz (protons en α de F, $-C\underline{H}_2F$).
- spectre R.M.N. du fluor ($CDCl_3$ avec ΦCF_3 pris comme référence interne) : - triplet à Φ = 162,9 p.p.m., $^2J_{FH}$ = 49 Hz.

CHAPITRE IV

A Série β

Acétate IV

On chauffe pendant 45 minutes, entre 95 et 100°, une solution de 1,5 g d'acide glycyrrhétique 18 β dans 15 ml de pyridine, avec 15 ml d'anhydride acétique. On abandonne 20 h à température ambiante. L'excès d'anhydride acétique est décomposé par du méthanol. La pyridine est entrainée à la vapeur, l'acétate IV précipite (1,3 g).

- Rdt. = 90 %
- P.F. = 310°
- spectre I.R. ($CHCl_3$) : bande à 1660 cm^{-1} et 1730 cm^{-1} (ν c=o)

  bande à 1240 cm^{-1} (ν-c-o acétate)
- spectre R.M.N. ($CDCl_3$) : -pic à 4,33 τ (proton vinylique en 12)

  -signaux des méthyles : cf. partie théorique chap. VI.

Chlorure d'acide V

32 ml de chlorure de thionyle sont ajoutés à 7 g d'acétate IV dans 7 ml de pyridine et 500 ml d'éther anhydre. Après 4 h d'agitation à 20°, on évapore à sec sous vide. On reprend par du benzène à 60° et on filtre, le filtrat contient le chlorure d'acide V (4g).

- Rdt. = 60 %

- spectre I.R. ($CHCl_3$) : bande à 1660 cm^{-1} (ν c=o conj.)
  1730 cm^{-1} (ν c=o acétate)
  1760 cm^{-1} (ν c=o chlorure d'acide)
  1240 cm^{-1} (ν c-o acétate).

Diazocétone VI

4 g de chlorure d'acide V dissous dans du benzène sont ajoutés lentement à une solution de diazométhane dans l'éther, maintenue à -10°. Après une heure d'agitation à 0° on chasse le diazométhane en excès et les solvants. L'huile résiduelle est triturée avec de l'acétone, la diazocétone précipite (3 g).

- Rdt. = 75 %
- P.F. = 206°
- spectre I.R. ($CHCl_3$) : -bande intense à 2105 cm^{-1}
  -bande à 1730 cm^{-1} (ν c=o acétate)
  -bande à 1660 cm^{-1} (ν c=o conj) 2 carbonyles
- spectre U.V. (éthanol) : λ max = 2510 Å (ε = 19400)
- spectre R.M.N. ($CDCl_3$) : -pic à 4,32 τ (proton vinylique en 12)
  -pic à 4,54 τ (proton en α du groupe diazo -C<u>H</u>=N=N)
  -signaux des méthyles : cf. partie théorique chap. VI.

Acétate du cétol VII

1,6 g de diazocétone VI sont chauffés à reflux 45 minutes dans 100 ml d'acide acétique cristallisable.

L'acide acétique est ensuite évaporé sous pression réduite. Par chromatographie sur colonne de silice, on obtient 1,2 g de diacétate VII pur, élution au mélange benzène-éther (85:15).

- Rdt. = 75 %
- P.F. = 275-277°
- spectre I.R. ($CHCl_3$) : -bandes à 1655, 1725 et 1740 cm^{-1} (ν c=o)
  -bande à 1240 cm^{-1} (ν c-o acétate)
- spectre R.M.N. ($CDCl_3$) : -pic à 4,29 τ (proton vinylique en 12)
  -pic à 5,14 τ ($-C\underline{H}_2-OAc$)
  -signaux des méthyles ; cf. partie théorique chap. VI.
- Analyse $C_{35}H_{52}O_6$ Calculé % C 73,91 H 9,22 O 16,86
  Trouvé % 73,87 8,81 16,67

B Série α

Même mode opératoire que pour la série β .

Acétate IV

- Rdt. = 90 %
- P.F. = 321-323°
- spectre I.R. ($CHCl_3$) : mêmes caractéristiques que pour la série β .
- spectre R.M.N. ($CDCl_3$) : -doublet à 4,36 τ , J = 1,5 Hz (proton vinylique en 12)
  -signaux des méthyles : cf. partie théorique chap. VI.

Chlorure d'acide V

- Rdt. = 60 %
- spectre I.R. ($CHCl_3$) : mêmes caractéristiques que pour la série β .

Diazocétone VI

- Rdt. = 70 %
- P.F. = 238-240°
- spectre I.R. ($CHCl_3$) : mêmes caractéristiques que pour la série β .
- spectre U.V. (éthanol) : λ max = 2470 Å (ε = 17900)
- spectre R.M.N. ($CDCl_3$) :
  - doublet à 4,42 τ , J = 1,5 Hz (proton vinylique en 12)
  - pic à 4,55 τ (proton en α du groupe diazo, -C<u>H</u>=N=N)
  - signaux des méthyles : cf. partie théorique chap. VI.

Acétate du cétol VII

- Rdt. = 75 %
- P.F. = 258-260°
- spectre I.R. ($CHCl_3$) : mêmes caractéristiques que pour la série β .
- spectre R.M.N. ($CDcL_3$) :
  - doublet à 4,42 τ J = 1,5 Hz (proton vinylique en 12)
  - pic à 5,10 τ (-C<u>H</u>$_2$OAc)
  - signaux des méthyles : cf. partie théorique chap. VI
- analyse $C_{35}H_{52}O_6$

Calculé %	C 73,91	H 9,22	O 16,88
Trouvé %	73,00	8,58	16,35

CHAPITRE V

Série β

Diol II

3 g d'acide glycyrrhétique 18β, I, en solution dans 100 ml de dioxanne ou de T.H.F. anhydre, sont ajoutés à la solution de lithium (1,5 g) dans l'ammoniac liquide (300 ml), maintenue à basse température dans un mélange acétone-neige carbonique. Après 4 h d'agitation, on ajoute goutte à goutte du méthanol jusqu'à ce que la couleur bleue disparaisse. On laisse le ballon à température ambiante pour évaporer l'ammoniac. Le mélange est ensuite versé dans l'eau, acidifié jusqu'à pH 4 et extrait avec au minimum 2 l d'éther, car le produit est très peu soluble dans l'éther.

Le produit brut A (2 g) est estérifié par le diazométhane et recristallisé dans le méthanol. Bien qu'en chromatographie sur plaque de silice l'ester B ne présente qu'une seule tache, c'est un mélange des produits II, alcool saturé en 11, et III alcool allylique en 11.

Séparation de II et III.

1 g du mélange d'esters B est porté à reflux dans 100 ml de benzène, contenant quelques paillettes d'iode. Un décanteur permet d'éliminer l'eau entrainée par

le benzène. On laisse à reflux 4 h. La solution benzénique est lavée par une solution d'hyposulfite de sodium, puis à l'eau. L'alcool allylique III s'est transformé en un mélange de dienes hétéro et homo-annulaire V et VI, que l'on sépare de l'alcool saturé par chromatographie sur colonne d'alumine :

- élution au mélange benzène-éther (80:20) : 400 mg de diènes V et VI.
- spectre U.V. (éthanol) : λmax = 242, 250, 260 et 280 mμ.
- élution au chloroforme : 400 mg de diol II
- PF. = 270-272°
- spectre I.R. ($CHCl_3$) : bande à 3010 cm^{-1} (ν O-H)
  1010 cm^{-1} (ν C-OH)
  1150 cm^{-1} (ν C-OR)
  1725 cm^{-1} (ν C=O)
- spectre U.V. (éthanol) : pas d'absorption.
- spectre R.M.N. ($CDCl_3$) : signaux méthyles : 9,19 τ, 9,08 τ, 9,00 τ, 8,95 τ, 8,84 τ, 6,32 τ.
- Analyse $C_{31}H_{52}O_4$ Calculé % C 76,18 H 10,37 O 13,10
  Trouvé % 75,05 10,37 12,84

Diacétate IV

8 ml d'anhydride acétique sont ajoutés goutte à goutte à 400 mg de diol II en solution dans 10 ml de pyridine. Après 6 h d'agitation à température ambiante la réaction est terminée. L'excès d'anhydride acétique est

décomposé par du méthanol. Le mélange est versé dans l'eau et extrait au chloroforme. La solution chloroformique est lavée à l'acide chlorhydrique dilué puis avec une solution de bicarbonate de sodium et enfin à l'eau jusqu'à neutralité. On obtient 350 mg de produit pur en chromatographie sur plaque de silice.

- P.F. = 206-208°
- spectre I.R. (CCl_4) : bande à 1725 cm^{-1} (νc=o)
  1240 cm^{-1} (νc-o acétate)
  1150 cm^{-1} (νc-o ester)
- spectre R.M.N. ($CDCl_3$) :-signaux des méthyles : 9,15 τ, 9,04 τ, 8,94 τ, 8,88 τ, 8,02 τ, 7,97 τ, 6,36 τ.
  -multiplet à 5,52 τ, largeur à mi-hauteur 1,4 Hz (proton en α de l'acétate en 3).
  -multiplet à 4,72 τ, largeur à mi-hauteur 25 Hz (proton en α de l'acétate en 11).
- Analyse $C_{35}H_{56}O_6$ Calculé % C 73,39 H 9,85 O 16,76
  Trouvé % 73,19 9,84 16,56

CHAPITRE VI

Composé I

Voir préparation Chapitre I

Composé II

Voir préparation composé IV chapitre IV

Composé III

Voir préparation composé VII chapitre II

Composé IV

Voir préparation composé IX chapitre II

Composé V

Voir préparation composé VIII chapitre II

Composé VI

Ajouter lentement 7 g d'anhydride chromique à 80 ml de pyridine refroidie à -10° et bien agitée. Après 10 minutes d'agitation, ajouter 10 g de glycyrrhétate de méthyle 18 β, dans 50 ml de pyridine. Agiter 30 minutes à 0° puis laisser au repos 24 h. Neutraliser par addition de bicarbonate de sodium (10 fois le poids d'anhydride chromique). La pyridine est entrainée à la vapeur, la dicétone VI est extraite au chloroforme et purifiée par chromatographie sur colonne de silice, élution au mélange benzène-éther (70:30).

- P.F. = 248°
- spectre I.R. ($CHCl_3$) : bande à 1725, 1705 et 1655 cm^{-1} (ν C=O)
  1240 cm^{-1} (ν -C-O)

- spectre R.M.N. ($CDCl_3$) :-pic à 4,30 τ (proton vinylique en 12)

-signaux des méthyles : voir partie théorique.

Composé VII

Voir préparation composé VI chapitre IV.

Composé VIII

Voir préparation composé VII chapitre IV.

Composé IX

Voir préparation composé VI chapitre III.

Composé X

Voir préparation composé VIII chapitre III.

Composé XI

Voir préparation composé XII chapitre II

Composé XII

Voir préparation composé X chapitre II.

BIBLIOGRAPHIE

1 - TSCHIRCH et CEDERBERG Arch. Pharm. 1907, 245, 97.

2 - TSCHIRCH et GAUCHMANN Arch. Pharm. 1908, 246, 545

3 - KARRER et CHOU Helv. Chim. Acta 1921, 4, 100.

4 - L. RUZICKA et A.G. Van VEEN, Z. Physiol. Chem. 1929,184, 69

5 - E. BERGMANN et F. BERGMANN, Helv. Chim. Acta 1937, 20, 201.

6 - L. RUZICKA et H. LEUENBERGER, Helv. Chim. Acta 1936,19,1402

7 - W. VOSS, P. KLEIN, H. SAUER Ber. 1937, 70, 122.

8 - W. VOSS et J. PFIRSCHKE Ber. 1937, 20, 132.

9 - W. VOSS et G. BUTTER Ber. 1937, 70, 1212.

10 - L. RUZICKA et S.L. COHEN Helv. Chim. Acta 1937, 20, 804.

11 - a) T. KARIYONE et NONAKA J. Pharm. Soc. Japan 1937, 57, 166

b) K. TAKEDA, J. Pharm. Soc. Japan 1938, 58, 731?

c) G. KURONO, J. Pharm. Soc. Japan 1938, 58, 770.

12 - L. RUZICKA et A. MARXER, Helv. Chim. Acta 1939, 22, 195.

13 - L. RUZICKA et O. JEGER Helv. Chim. Acta 1942, 25, 775.

14 - L. RUZICKA, O. JEGER et M. WINTER Helv. Chim. Acta, 1943, 26, 265.

15 - L. RUZICKA, O. JEGER et W. INGDLD Helv. Chim. Acta, 1943, 26, 2278.

16 - P. BILHAM, G.A.R. KON et W.C.J. ROSS, J. Chem. Soc. 1942, 532.

17 - O. JEGER, J. NORYMBERSKI et L. RUZICKA, Helv. Chim. Acta, 1944, 27, 1531.

18 - D.H.R. BARTON et N.J. HOLNESS, J. chem. Soc., 1952, 78.

19 - J.M. BEATON et F.S. SPRING, J. chem. Soc., 1955, 3126.

20 - R. BUDZIAREK, W. MANSON et F.S. SPRING, J. chem. Soc., 1951, 3336.

21 - J. GROEN, H.E. PELSER, Ned. Tijdschr. Geneesk. 97, 3290, (1953) (C.A. 1954, 48, 4677).

22 - BIOREX LABORATORIES Ltd. Fr. 1 312 418 Dec. 21, 1962 (C.A. 1963, 58, 12608).

23 - Mundipharma A.-G. Fr. M-2008 (C.A. 1964, 60, 3026).

24 - a) H.E. PELSER, A.F. WILLEBRANDS, M. FRENKEL, R.M. van der HEIDE et J. GROEN, Ned. Tijdschr. Geneesk. 1953, 97, I, 348. (C.A. 1953, 47, 8901).

b) H.E. PELSER, A.F. WILLEBRANDS, M. FRENKEL, R.M. van der HEIDE, et J. GROEN, Metabolism 1953, 2, 322. (C.A. 1953, 47, 11560).

c) J. GROEN, A.F. WILLEBRANDS et H.E. PELSER Acta. Med. Scand., 1956, 154 Suppl. 312, 745. (C.A. 1956, 50, 14961).

25 - R. DOLL, I.D. HILL, C. HULTON et D.J. UNDERWOOD, Lancet, 1962, 793.

26 - M.W. WHITEHOUSE, Biochem. Pharmacol. Suppl. 1963, 12, 19.

27 - M.W. WHITEHOUSE, P.D.G. DEAN et T.G. HALSALL, J. Pharm. Pharmacol. sous presse.

28 - L.M. ATHERDEN, Biochem. J. 1958, 69, 75. (C.A. 1958, 52, 12939).

29 - Reglisse ZAN, Fr. M 391, (C.A. 1962, 57, 12255).

30 - J.M. RAUDNITZ, Fr. 1 263 781 (C.A. 1962, 57, 10198).

31 - Reglisse ZAN, Fr. 906 446 8 août 1962.

32 - D.J. COLLINS, J.J. HOBBS et S. STERNHELL, Tetrahedron Letters, 1963, 197.

33 - S. BORY, M. FETIZON, Bull. Soc. chim., 1964, 570.

34 - R. BENIGNI, E. FRANCO, FITOTERAPIA, 1957, 28, 816. (C.A. 1958, 52, 13876).

35 - Carlo Erba Societa per Azioni, Brit. 833 184 (C.A. 1960, 54, 21182)

36 - Biorex Laboratories Ltd. Brit. 887 012
(C.A. 1962, 56, 12960).

37 - Biorex Laboratories Ltd. Brit. 843 133 (C.A. 1961,55, 2028)
843 135 (C.A. 1961,55, 2028)
Ger. 1 076 684 (C.A. 1961, 55, 21496).

38 - K. HANO, T. GOTO et I. NAKAJIMA, Japan J. Pharm. & Chem. 1950, 22, 352., (C.A. 1951, 45, 4833).

39 - F.C. CHANG, R.T. BLICKENSTAFF, J. amer. chem. Soc. 1958, 80, 2906.

40 - M. HARNIK, Stéroïds, 1964, 3, 359.

41 - F. KOHEN, B.K. PATNAIK et R. STEVENSON, J. org. Chem. 1964, 29, 2710.

42 - C.B. BARRETT, M.S.J. DALLAS et F.B. PADLEY, Chem. Ind. (London) 1962, 1050.

43 - J. LEVISALLES, J.C.N. Ma, J.P. PETE, Bull. Soc. chim., 1963, 1126

44 - J.M. LEHN et G. OURISSON, Bull. Soc. chim., 1962, 1137.

45 - C. DOREE, J.F. Mc GHIE, F. KURZER, J. chem. Soc. 1947,1467

46 - J. LEVISALLES, Mise au point, Bull. Soc. chim., 1960, 551.

47 - J.W. HUFFMAN, J. org. Chem., 1959, 24, 447.

48 - D.H.R. BARTON, D.A LEWIS, J.F. Mc GHIE, J. chem. Soc., 1957, 2907.

49 - A. LABLACHE-COLBIER, J. LEVISALLES, J.P. PETE, H. RUDLER, Bull. Soc. chim., 1963, 1689.

50 - C.R. NOLLER, P.J. HEARST, J. amer. chem. Soc., 1950,72,625.

H.C. BROWN, J. amer. chem. Soc., 1956, 78, 2190, 2193, 2197, 2199, 2203.

51 - H.R. NACE Chem. and Ind., 1958, 1629.

52 - J.L. ALLSOP, A.R.H. COLE, D.E. WHITE, R.S.L. WILLIX. J. chem. Soc., 1956, 4868.

53 - A. FURST, Pl. a. PLATTNER, Helv. 1949, 32, 275.

54 - I. MALUNOWICZ, Bull. Acad. Polon. Sci., 1962, 10, 311.

55 - H.B. HENBEST, M. SMITH, A. THOMAS. J. chem. Soc. 1958,3293.

56 - W. KLYNE Progress in Stereochemistry, Butternorth, Londres. 1954, 1, 70.

57 - P.A. DIASSI, J. FRIED, R.M. PALMERE, E.F. SABO. J. amer. Chem. 81961, 83, 4249.

58 - R.F. HIRSCHMANN, R. MILLER, J. WOOD, R.E. JONES. J. amer. Chem. 1956, 78, 4956.

59 - J.A. EDWARDS, H.J. RINGOLD, C. DJERASSI. J. amer. chem. Soc. 1960, 82, 2318.

60 - J. FRIED., E.F. SABO, J. amer. chem. Soc., 1957, 79, 1130.

61 - R.M. SILVERSTEIN et G.C. BASSLER. Spectrometrie identification of organic compounds John Wiley and Sons. Inc., New-York. London. p. 88.

62 - P.F. BEAL, J.E. PIKE, J. org. Chem., 1961, 26, 3887.

63 - P.F. BEAL, R.W. JACKSON, J.E. PIKE, J. org. Chem., 1962, 27, 1752.

64 - J. FRIED et G.H. THOMAS, U.S. Patent, 2, 857, 403, 1958 (C.A. 1959, 53, 6298).

65 - J.A. POPLE, Mol. Phys. 1958, 1, 216.

66 - F.A. BOVEY, E.W. ANDERSON, F.P. HOOD, R.L. KORNEGAY, J. chem. Phys., 1964, 41, 2041.

67 - M. KARPLUS, J. amer. chem. Soc. 1963, 85, 2870.

68 - A.J. PARKER, Quart. Rev., 1962, 16, 163.

69 - B. TCHOUBAR, Bull. Soc. chim., 1963, 2069.

70 - J.E. HERZ, J. FRIED, P. GRABOWICH, E.F. SABA, J. amer. chem. Soc., 1956, 78, 4812.

71 - J. JULIEN, J.A. MARTIN, R. RAMANADIN, Bull. Soc. chim., 1964, 171.

72 - J.I. MUSHER, E.J. COREY, Tetrahedron, 1962, 18, 791.

73 - G. ARANDA, J. JULIEN, J.A. MARTIN, communication persomelle.

74 - J. JONAS, A. ALLERHAND, H.S. GUTOWSKY, J. chem. Phys. 1965, 42, 3396.

75 - H.S. GUTOWSKY, G.G. BELFORD, P.E. Mc MAHON, J. chem. Phys. 1962, 36, 3353.

76 - L.J. BELLAMY, The infrared spectra of complex molecules (London-New-York) 1958, page 329.

77 - N.S. BACCHA, D.H. WILLIAMS Applications of N.M.R. spectroscopy in organic chemistry, illustrations from the steroïds fields, 1964, Holden-Day Inc. p. 78.

78 - W. LOGEMANN, F. LAURIA et G. TOSOLINI, Ber. 1957, 80, 601.

79 - M. STEIGER et T. REICHSTEIN, Helv. Chim. Acta, 1937, 20, 1164.

80 - T. REICHSTEIN et J.V. EUW, Helv. Chim. Acta, 1940, 23, 136.

81 - A.L. WILDS et C.H. SHUNK, J. amer. chem. Soc., 1948, 70, 2427.

82 - J. CORREY et E.W. CANTRALL, J. amer. chem. Soc., 1959, 81, 1745.

83 - G. DREFAHL et S. HUNECK, Ber., 1961, 94, 2015.

84 - C.B. WOOSTER, J. amer. chem. Soc., 1937, 59, 596.

85 - A.J. BIRCH, J. chem. Soc., 1944, 430.

86 - C.A. KRAUS, J. amer. chem. Soc., 1908, 30, 1197.

87 - R.A. OGG, Phys. Rev., 1946, 69, 668.

88 - W.N. LIPSCOMB, J. chem. Phys., 1953, 21, 52.

89 - J. KAPLAN et C. KITTEL, J. chem. Phys. 1953, 21, 1429.

90 - J. JORTNER, J. chem. Phys. 1957, 27, 823.
1959, 30, 839.

91 - E. BECKER, R.H. LINDQUIST et B.J. ALDER, J. chem. Phys., 1956, 25, 971.

92 - M. GOLD, W.L. JOLLY, K.S. PITZER, J. amer. chem. Soc., 1962, 84, 2264.

93 - J.N. HUFFMAN, D.M. ALABRAN, T.W. BETHEA, J. org. Chem, 1962, 27, 3383.

94 - G. OURISSON, A. RASSAT, Tetrahedron Letters, 1960, 21, 16.

95 - H. BURTON et C.K. INGDLD, J. chem. Soc., 1929, 2022.

96 - A.J. BIRCH Quart. Rev. 1950, 4, 69.

97 - A.L. WILDS, N.A. NELSON, J. amer. chem. Soc., 1953, 75, 5366.

98 - D.H.R. BARTON et C.H. ROBINSON, J. chem. Soc., 1954, 3045.

99 - G. STORK et D. DARLING, J. amer. chem. Soc., 1960,82,1512.

100 - G. STORK et D. DARLING, J. amer. chem. Soc., 1964, 86,1761.

101 - N.S. BACCHA et D.H. WILLIAMS, Applications of N.M.R. Spectroscopy in organic chemistry, illustrations from the steroïds fields, 1964, Holden-Day Inc. p. 84.

102 - J.M. LEHN et G. OURISSON, Bull. Soc. chim. France 1962, 1137.

103 - a) J.M. LEHN, Bull. Soc. chim. France 1962, 1832.

b) D. SHIENGTHONG, A. VERASARN, P. Na. NONGGAI-SUWANRATH et E.W. WARNHOFF, Tetrahedron, 1965, 21, 917.

104 - S. HUNECK et J.M. LEHN, Bull. Soc. chim. France, 1963,1702.

105 - J.M. LEHN et A. VYSTRCIL, Tetrahedron, 1963, 19, 1733.

106 - D. LAVIE, Y. SHVO, E. GLOTTER, Tetrahedron, 1963,19, 2255.

107 - D. LAVIE, B.S. BENJAMINOV et Y. SHVO, Tetrahedron, 1964, 20, 2585.

108 - D.L. DREYER, Tetrahedron, 1965, 21, 75.

109 - M. MOUSSERON-CANET, F. CROUZET et J.P. CHABAUD, C.R. Acad. Sc. 1966, 262, 1025.

110 - B. TURSCH, R. SAVOIR et G. CHIURDOGLU, Bull. Soc. chim. Belge., 1966, 75, 107.

111 - M. SHAMMA, E.R. GLICK et R.O. MUMMA, J. org. Chem., 1962, 27, 4513.

112 - L.M. JACKMAN, Applications of N.M.R. Spectroscopy in organic Chemistry, Pergamon Press, London, 1959, ~~1959~~,p.53.

113 - B.B. DEWHURST, J.S.E. HOLKER, A. LABLACHE-COMBIER, M.R.G. LEEMING, J. LEVISALLES et J.P. PETE, Bull. Soc. chim., 1964, 3259.

114 - N.S. BACCHA et D.H. WILLIAMS, Applications of N.M.R. Spectroscopy in organic chemistry, illustrations from the steroids fields, 1964, Holden-Day Inc. p. 19.

115 - G. SLOMP, B.R. Mc. GARVEY, J. amer. chem. Soc., 1959, 81, 2200.

116 - L.M. JACKMANN, Applications of N.M.R. Spectroscopy in organic Chemistry, Pergamon Press, London, 1959, p. 124.

117 - R.F. von ZURCHER, Helv. chim. Acta, 1963, 46, p. 2054.

118 - D. CROSS et P.W. LANDIS, J. amer. chem. Soc., 1964, 86, 4005.

TABLE de MATIERES

		Pages
- Introduction		1
- Chapitre I	: Isomérisation de l'acide glycyrrhétique 18 β .	11
- Chapitre II	: Isomérisation de l'hydroxyle en 3.	17
- Chapitre III	: Synthèse de produits fluorés.	34
- Chapitre IV	: Synthèse du cétol	49
- Chapitre V	: Réduction de l'acide glycyrrhétique pour le lithium dans l'ammoniac liquide.	53
- Chapitre VI	: Essai d'interprétation des spectres de résonance magnétique nucléaire de quelques dérivés.	71
- Conclusion		93
- Partie expérimentale		94
- Bibliographie		124.

DEUXIEME THESE

Relation entre la structure
et l'activité physiologique

Vu et permis d'imprimer
MONTPELLIER, le

Le Recteur de l'Académie
de MONTPELLIER,

Vu et approuvé
MONTPELLIER, le

Le Doyen de la
Faculté des Sciences,